FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-France MIHOUT, née FELIX

le 5 Janvier 1945 à Besançon (Doubs)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

INFLUENCE DE LIGATURES CAROTIDIENNES PARTIELLES SUR LE COMPORTEMENT ET LES REACTIONS DE LA SOURIS A CERTAINS AGENTS NEURO-STIMULANTS

Président : M. P. LECHAT, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
KREMLIN-BICETRE
UNIVERSITE PARIS XI

ANNEE
1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Line CHARTIER

née le 19 Juin 1949 à N'ZIDA (Côte d'Ivoire)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

THROMBOPENIES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT

EVOLUTION APRES SPLENECTOMIE A PROPOS DE 46 OBSERVATIONS

Président : M. ALAGILLE, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

Doyens Honoraires : Professeur J. BERNARD - Professeur J.J. BERNIER

Professeurs Honoraires : M. AUBRY - C. LAUNAY - R. WORMS

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

Professeurs

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique Gastro-entérologie
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMACHALOUM	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN — Prof. de Pathologie Chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE — Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET — Prof. Agrégé
J. WILWERT — Prof. Agrégé
C. DUFOURMENTAL — Professeur

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART — Professeur
J. COPHIGNON — Prof. Agrégé
D. PEPIN — Prof. sans chaire

Psychiatrie Adulte

A. GORCEIX — Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. RUGAS — Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET — Prof. sans chaire
D. LABRUNE — Prof. Agrégé

Gynécologie - Obstétrique

P. MORIN — Professeur
P. ENGELMANN — Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN — Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX — Prof. de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS — Prof. Agrégé

Pneumo-Phisiologie

L. ISRAEL — Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER — Prof. de Médecine Légale et Toxicologie
M.L. EFTHYMIOU — Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN — Prof. de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT — Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE — Professeur
J. ROUJEAU — Professeur
M. CHELLOUL — Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE — Prof. Agrégé
E. ECHTER — Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVALJEANTET — Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE — Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN — Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT — Professeur

Biophysique

A. DJOURNO — Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT — Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY — Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC — Prof. sans chaire
J.P. MARTINEAUD — Prof. sans chaire
H. MAMO — Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE — Prof. Agrégé

Biochimie

M. BOURRILLON — Professeur
P. TIOLLAIS — Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT — Chargé de cours

Histologie

J. LAVEDAN — Prof. sans chaire
M. MAILLET — Prof. Agrégé
C. BOUTON — Chargé de cours

Anatomie

J.P. LAUSSAU — Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR — Chargé de cours

MEDECINS CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude- DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - HERRAULT André - LAVAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges -

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD - BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELTACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M.M. GOUDAL GRUPPER Charles - HUGUET Jean-Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY R. LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véré - M.M. MAZZA R. MIKOL François - NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER P. - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACIENE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile - M.M. RONCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW VERGNON M. - VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève -

cOo

A Monsieur le professeur LECHAT

Qui nous a fait le trés grand honneur de nous accueillir dans son laboratoire et d'accepter avec patience et bienveillance , la présidence de cette thèse .

Qu' il trouve ici le témoignage de notre respectueuse gratitude .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548126_0027

A Monsieur le docteur STREICHENBERGER

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et ne nous a pas abandonnés au fil des difficultés de ce travail .

A Monsieur le professeur BOISMARE

Qui nous a aidé à structurer notre recherche .

En témoignage de notre reconnaissance .

A Monsieur le docteur FLANDRE

Auquel nous devons les donnees histochimiques

A Monsieur le docteur Kopp

pour les conseils qu' il nous a donnés

En remerciement.

A Madame le docteur LEMEIGNAN

A Madame le docteur AUCLAIRE

En remerciement pour les conseils et l'aide qu'elles nous ont apportés au cours de ce travail.

A Madame JOSSO

A Mademoiselle MICHELI

Sans leur collaboration amicale et efficace ,
ce travail n' existerait pas.

A Monsieur le professeur HEWITT

A Monsieur le professeur ESCANDE

Qui nous ont fait le grand honneur de nous accueillir dans leur service.

En temoignage de notre gratitude .

Aux Miens .

PLAN

-:-:-

INTRODUCTION

1ère PARTIE

RAPPEL DES DONNEES FONDAMENTALES SUR L'HYPOXIE

* A - Données physiologiques
* B - Données anatomiques

2ème PARTIE

REVUE DES METHODES EXPERIMENTALES D'ETUDE DE L'HYPOXIE CEREBRALE

* A - Méthode d'étude du débit cérébral chez l'animal
* B - Méthode d'étude de l'hypoxie circulatoire aigue
* C - Méthode d'étude de l'hypoxie circulatoire chronique

3ème PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

- Description de la technique utilisée : obtention de souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles (L.C.P)
- Etude du comportement des souris porteuses de L.C.P
- Etude histochimique
- Etude du comportement des souris porteuses de L.C.P soumises à l'action d'agents neuro-stimulants :
  * Amphétamine
  * Oxotrémorine
  * Pentetrazole
  * Strychnine
  * Electrochoc

DISCUSSION

CONCLUSION

-:-:-:-:-:-:-:-

INFLUENCE DES LIGATURES CAROTIDIENNES PARTIELLES SUR LE COMPORTEMENT ET LES REACTIONS DE LA SOURIS A CERTAINS AGENTS NEURO-STIMULANTS.

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'Oxygène en 1777 par LAVOISIER et la description de son rôle chez l'être vivant, de nombreux expérimentateurs se sont attachés à décrire les conséquences physiopathologiques de sa privation.

Au fur et à mesure des études, il a été possible d'incriminer le manque d'Oxygène comme un facteur déclenchant de certaines affections, et les pharmacologues se sont eux aussi intéressés à l'étude de l'hypoxie dans l'espoir de découvrir des médicaments protecteurs ou correcteurs.

Le domaine purement pathologique a été abordé au point de vue pharmacologique d'une façon très détournée, soit que les expérimentateurs se soient attachés à rechercher des produits diminuant la consommation d'Oxygène au niveau systémique, soit au contraire, qu'ils aient cherché à augmenter son apport au niveau d'un organe cible présentant un déficit potentiel en Oxygène.

Il est intéressant de constater qu'historiquement l'abord pharmacologique de ce problème a suivi la même filière que celle du traitement des maladies coronariennes. En effet, les pharmacologues se sont d'abord adressés pour traiter un déficit d'apport cérébral à des produits entrainant une vasodilatation des vaisseaux cérébraux. Cette approche a entrainé la mise au point d'un grand nombre de produits qui sont venus brusquement enrichir l'arsenal thérapeutique. Mais un certain nombre d'études tend à démontrer que l'augmentation du débit cérébral n'est pas toujours quelque chose de bénéfique et que, d'autre part, bien des produits vasodilatateurs cérébraux chez le sujet sain n'entrainent pas forcément l'augmentation du débit cérébral du sujet pathologique. Enfin, l'emploi d'agents pharmacologiques, souvent puissants, peut entrainer une augmentation de débit cérébral très importante par l'ouverture de shunts vasculaires sans pour autant entrainer une augmentation de la vascularisation au niveau du tissu en souffrance. Il est bien évident que l'étude pharmacologique de telles substances nécessite la mise au point de modèles expérimentaux appropriés.

Or si à l'heure actuelle, des techniques biochimiques, très sophistiquées permettent de faire des mesures de consommation d'Oxygène à l'intérieur de la cellule, il n'en est pas de même des techniques d'exploration fonctionnelle du systéme nerveux central. Les mesures de débit ne peuvent être faites de façon chronique avec une précision suffisante ; il est extrèmement difficile de mesurer les augmentations de débit au niveau des capillaires. Enfin, il est indispensable d'étudier en parallèle le fonctionnement du système nerveux central et les conditions circulatoires. De plus, le problème posé par l'hypoxie en elle-même, est extrèmement délicat, et il est bien difficile de créer une hypoxie qui s'apparente, même de loin, à ce que l'on pourrait rencontrer en pathologie humaine.

Pour l'expérimentation pharmacologique, differents types d'anoxie sont possibles :

- anoxie anoxique
- anoxie ischémique
- anoxie histo-toxique.

Seule l'anoxie ischémique est vraiment intéressante à étudier lorsqu'on envisage l'étude de l'insuffisance vasculaire cérébrale chronique : ce type peut se rattacher aux problèmes rencontrés en thérapeutique hymaine.

Sur le plan pharmacologique, ce type d'hypoxie a été étudié mais bien souvent sur l'animal en "aigu". Ces études portent sur l'évolution de l'électrogénèse corticale sous l'influence des modifications entrainées par un arrêt brutal de la circulation cérébrale, sur la récupération de cette électrogénèse lors du rétablissement d'une circulation normale et sur l'éventuelle modification que des produits pharmacologiques peuvent apporter à cette évolution. Mais, dans ces cas, les préparations sont extrèmement fragiles, les intéractions entre les produits pharmacologiques et les anesthésiques utilisés sont très importantes.

D'autre part, les variations des conditions respiratoires, sous respiration artificielle, jouent un rôle considérable. Enfin, ces syndromes pathologiques artificiellement créés et très rapides ne peuvent être assimilés à une insuffisance vasculaire cérébrale chronique.

L'étude des variations de débit cérébral sur des modèles chroniques est délicate. Les techniques que nous possedons actuellement ne permettent pas d'étudier de façon satisfaisante les variations du débit cérébral sur un animal chez lequel on aurait créé de façon artificielle un déficit au niveau cérébral.

En revanche, il est possible d'envisager un modèle dans lequel le déficit d'apport créé par voie chirurgicale serait étudié non par des mesures de débit cérébral, mais par la modification de l'activité du système nerveux central sous l'influence de certains agents pharmacologiques connus.

C'est le but que nous nous sommes fixé dans ce travail. Pour cela, nous avons recouru à la méthode de ligatures partielles des deux carotides, pratiquées en un seul temps chez la souris. Sur ce modèle créé de façon arbitraire, nous avons émis l'hypothèse que d'éventuelles modifications des réponses pharmacologiques à certains stimulants centraux, seraient un moyen indirect de mettre en évidence une possible perturbation fonctionnelle au niveau du système nerveux central consécutive à la ligature carotidienne.

Certes, on retrouve dans la littérature des techniques proches utilisant des strangulations, des ligatures artérielles partielles ou complètes, pour créer des ischémies de degré variable. On a également utilisé l'accélération radiale positive où l'intensité d'hypoxie varie avec la force centrifuge. Mais ces aggressions ne sont jamais compatibles avec une survie prolonguée, et l'étude pharmacologique ne peut pratiquement être faite que de façon préventive.

En utilisant la ligature carotidienne partielle chez la souris, animal petit et facile à étudier en grand nombre, nous avons pu observer d'abord le comportement des animaux opérés en les comparant à des animaux témoins de même âge, puis l'influence de quatre réactifs pharmacologiques connus :

- l'oxotrémorine
- le sulfate d'amphétamine
- le pentétrazole
- la strychnine

Les variations d'activité enregistrées nous permettent de penser que la ligature carotidienne partielle est responsable de ces troubles, sans avoir directement la preuve de l'instauration d'un déficit circulatoire. Cependant, des études histochimiques, au niveau cérébral, nous donnent un premier élément de réponse.

1ère PARTIE

RAPPEL DES DONNEES FONDAMENTALES SUR L'HYPOXIE

L'hypoxie est un terme large pour désigner la privation d'oxygène en regard de l'étiologie ou du site : la classification extrèmement complète des differents types d'hypoxie donnée par Van LIERE dans Hypoxia (173), tirée du Handbook of respiration, énumére :

1 - L'hypoxie de type anoxique ou hypoxémie : déficit en Oxygène dans le sang artériel avec pression partielle en Oxygène basse. Exemple de l'hypoxie d'altitude.

2 - L'hypoxie de type anémique : la pression artérielle est normale mais il y a une quantité d'oxyhémoglobine insuffisante. Exemple : hémorragie.

3 - L'hypoxie de type circulatoire "stagnant hypoxia":l'Oxygène est en quantité convenable dans le sang artériel, avec pression normale mais celui-ci n'est pas délivré aux tissus de façon satisfaisante.

4 - L'hypoxie de type histotoxique : les cellules sont devenues incapables d'utiliser l'Oxygène qui leur est fourni, à une pression normale avec une quantité d'hémoglobine normale et saturée.

Dans ce travail, nous nous trouvons dans les conditions d'une hypoxie de type circulatoire où le débit sanguin est diminué, voire aboli en cas d'ischémie complète, point particulièrement intéressant à envisager lors d'une insuffisance vasculaire cérébrale chronique car ce type peut se rattacher à un problème rencontré en thérapeutique humaine. L'insuffisance vasculaire cérébrale doit en effet être rapportée avec certitude à sa cause : une oxygénation insuffisante du parenchyme cérébral.

* A - Données physiologiques

Les besoins du cerveau en Oxygène sont énormes :

- le cerveau pèse 2 % du poids du corps et il absorbe 10 % de la totalité de l'Oxygène inhalé par l'organisme.

- une anoxie prolongée au delà de trois minutes entraine des lésions cérébrales irréversibles.

(rappelons que force expériences ont été faites à ce sujet. C'est le cortex qui est le plus sensible alors que les centres respiratoires et vasomoteurs sont très résistants). Le rendement cérébral pour être correct nécessite donc une irrigation sanguine suffisante apportant l'Oxygène et les substances nutritives. Nous devons donc rappeler rapidement :

a) les facteurs conditionnant le débit sanguin cérébral (Pression Artérielle et résistance vasculaire cérébrale)

b) les facteurs de régulation de la circulation cérébrale (influences humorales, gaz carbonique, oxygène, facteurs métaboliques, autorégulation de la circulation cérébrale et influence du système nerveux autonome).

c) autorégulation de la circulation cérébrale.

I - Facteurs conditionnant la débit cérébral

Le débit sanguin cérébral est essentiellement la résultante de deux facteurs opposés :

1) La pression artérielle moyenne

2) La résistance à l'écoulement du flot sanguin.

1) La pression artérielle:

Les éléments classiques en sont : l'activité cardiaque
la vasomotricité générale
la masse et la viscosité sanguine.

Il semble plus important de souligner que les pressions artérielles céphaliques sont les plus basses de l'organisme surtout en orthostatisme. En cas de variation de pression artérielle générale, la pression céphalique ne varie pas proportionnellement. En cas d'hypertension, les pressions artérielles céphaliques subissent une hausse plus forte que la pression humérale (généralement assimilée à celles-ci dans les études de pression de perfusion du cerveau - Magitot 1919). En cas d'hypotension générale, la chute tensionnelle céphalique est plus marquée qu'ailleurs.

Nous sommes donc loin maintenant de la conception de MONRO & KELLIE (128) 1783, qui pensaient que la circulation du cerveau était sous la dépendance exclusive de la tension artérielle.

2) La résistance vasculaire cérébrale :

Elle représente l'élément antagoniste de la pression de perfusion (outre la viscosité sanguine, la longueur, la sinuosité, les angles de branchement des vaisseaux).

Elle dépend surtout du calibre des vaisseaux. Normalement, elle est inversement proportionnelle au carré de la surface de section vasculaire.

$$R = X/\pi r4$$

On conçoit alors que de faibles réactions vasomotrices vont transformer l'hémodynamique locale.

Comparée à celle des autres territoires de l'organisme, la résistance vasculaire est d'importance moyenne. Elle est supérieure à celle du rein, du coeur, du foie, inférieure à celle de la peau, des muscles.

Les vaisseaux cérébraux possèdent un média musculaire et un appareil vasomoteur morphologiquement comparables à ceux des autres vaisseaux. Ils ne sont pas inertes, mais réagissent de façon beaucoup plus tempérée et nuancée aux influences nerveuses et humorales que dans les autres territoires vasculaires. BAYLISS (7) 1902 THEORIE MYOGENE.

Mais il faut insister sur les particularités anatomophysiologiques et pharmacologiques du lit vasculaire cérébral dans ses réactions selon qu'il est sain ou pathologique.

On peut dire que chez le sujet sain, cette résistance est grossièrement l'expression de la vasomotricité cérébrale, compte tenu du calibre des vaisseaux. En revanche, chez l'athéroscléreux ou l'hypertendu artériel, elle est très modifiée, voire pratiquement supprimée en cas d'anoxie.

II - Facteurs de régulation de la circulation cérébrale

1) L'Oxygène :

Il est établi à l'heure actuelle que l'hypoxie augmente le débit cérébral. De nombreux travaux ont été faits sur ce sujet et depuis fort longtemps. Des travaux plus récents ont insisté sur le fait que la vasodilatation réponse au manque d'Oxygène permet au cerveau de tolérer un degré plus grand d'insaturation d'Oxygène.

Cette action est due au fait que l'hypoxie provoque à la fois une élévation tensionnelle par action centrale et une chute de la résistance vasculaire cérébrale par effet dilatateur direct sur la fibre vasculaire.

Pour fixer les idées : l'inhalation d'une atmosphère ne contenant que 10 % d'Oxygène fait monter le débit de 73 ml/100 g/mn (selon SCHMIDT et KETY)-(85). En cas d'hypoxie, il existe une hypercapnie associée, aboutissant selon les définitions dans les cas sévères à l'asphyxie.

2) Le Gaz Carbonique :

Les propriétés vasomotrices du gaz carbonique sont encore plus évidentes 5 à 7 % de gaz carbonique dans l'atmosphère inspirée fait passer le débit cérébral à 93 ml/ 100 g / mn. C'est dire au double de la normale. Les propriétés du gaz carbonique sont doubles et de sens contraire ; d'une part vasoconstrictrices par stimulation centrale, d'autre part vasodilatatrices par action relaxante directe sur la fibre lisse vasculaire. L'action vasoconstrictrice est prédominante sur les vaisseaux périphériques, alors qu'elle porte peu sur les vaisseaux cérébraux (ils échappent en grande partie aux incitations passant par le centre vasomoteur). L'action vasodilatatrice du gaz carbonique s'exerce donc presque seule sur eux. Et si l'on se réfère à la relation D = P/R, on comprend que le débit soit augmenté puisque la pression s'accroît et que la résistance vasculaire s'abaisse.

3) pH :

Les vaisseaux cérébraux sont très sensibles au chimisme local. Pour LASSEN (101) les variations du pH sanguin ont peu d'effet immédiat sur la calibre des vaisseaux. (L'injection d'un acide organique n'augmente pas le débit sanguin cérébral). Le mécanisme par lequel le pH agit sur le diamètre (LASSEN (101), GOTOH & MEYER (120) reposerait sur les modifications du pH intracellulaire de la fibre musculaire des artérioles cérébrales.

4) Influence du système nerveux autonome :

* Système sympathique : actuellement, on a constaté que la dépendance vis à vis des influx nerveux autonomes semble importante chez les sujets "vasculaires", alors qu'on en ignore les retentissements sur le sujet sain. Cette constatation vu de pair avec les actions vasoconstrictrices cérébrales des médicaments chimiques du sympathique que l'on observe en cas de perturbation préexistantes du tonus vasomoteur.

* Système para-sympathique : actuellement très discuté. Il faut juste noter que ce serait une tendance vasodilatatrice dont la mise en évidence est difficilement interprétable. L'influence réflexe des systèmes baro-sensibles classiques a fait l'objet de très nombreuses études.

Dans notre optique, retenons que la situation du sinus carotidien zone baro-sensible principale, à l'origine de la carotide interne, pourrait sembler le destiner à un rôle protecteur de la circulation cérébrale. BOUCKAERT et JOURDAN in LAZORTHES (102) 1936 ont pu montrer que les vaisseaux cérébraux répondaient comme les autres aux incitations

sinusales c'est-à-dire qu'ils réagissent à l'hypertension par une vasodilatation et à l'hypotension par une vasoconstriction. Mais ces réactions des vaisseaux cérébraux sont beaucoup plus faibles que celles des autres vaisseaux. Les variations de résistance vasculaire qui en résultent restent mineures en comparaison de celles qui existent dans l'organisme. Au total, le territoire vasculaire cérébral ne participe pratiquement pas à la régulation de la tension artérielle.

III - Autorégulation de la circulation cérébrale

On était arrivé à cette hypothèse en constatant que des hypotensions marquées de toute nature (excitation centrifuge du vague, saignée) provoque non pas une vasoconstriction conforme à la réflexivité sinusale classique mais au contraire une vasodilatation.
Le modèle expérimental même à des réactions differentes selon l'espèce. Des techniques quantitatives récentes de mesure du débit cérébral confirme (LASSEN) (100) cette autorégulation (Théorie métabolique de l'autorégulation). Ce débit "reste constant sous hypotension modérée ainsi que sous l'hypertension provoquée par une constriction de l'aorte". On a constaté que dans toute affection vasculaire, que ce soit athérosclérose, obstruction artérielle, cérébrale ou même non vasculaire directement (HTIC) le débit cérébral subit de grands changements, exceptionnellement dans le sens d'une augmentation, plus fréquemment dans le sens d'une diminution.

Au total, on voit qu'il existe une régulation telle que l'altération d'un des paramètres du débit ne peut être compensée que par une variation de l'autre paramètre. La régulation autonome de l'irrigation cérébrale repose par ailleurs sur l'intégrité des mécanismes compensateurs et on constate le plus souvent dans les cas pathologiques une réactivité anormale aux facteurs extrinsèques (système sympathique, médiateurs du système nerveux autonome, variations tensionnelles systémiques).

Donc, deux grandes hypothèses s'opposent :

- La théorie métabolique, (LASSEN et l'école scandinave) (100-101). Les variations acido-basiques agiraient localement au niveau de chaque artériole cérébrale. Ces artérioles fonctionneraient comme "des électrodes à PCO_2" (101), ainsi le gaz carbonique intravasculaire et l'ion HCO_3^- extra-vasculaire détermineraient le pH autour et probablement aussi à l'intérieur de la cellule musculaire lisse, entourant le vaisseau, réglant ainsi son tonus. GOTH et MEYER (120) précisent même que le facteur déterminant est le pH à l'intérieur de la cellule musculaire lisse entourant le vaisseau.

- La théorie de la régulation nerveuse (SHALIT - SCHEINBERG) (146 bis) ne nient pas l'existence de tels chemorecepteurs mais les centralisent dans le tronc cérébral, réglable par voie nerveuse du calibre de l'ensemble des vaisseaux cérébraux. Ainsi une hypercapnie stimule ces deux centres et provoque un accroissement du débit sanguin cérébral et de la respiration qui tendent tous deux à réduire l'acidose ; et à ramener à la normale le PCO_2 du tissu cérébral.

Dans l'hypoxie du cerveau, on peut observer des réactions opposées :

- spasmes (discuté)
- stase veineuse
- saignement péricapillaire
- pas de changement du tout.

Ce qui correspond aux données récentes fournies par les mesures des débits locaux plus riche de renseignements qu'une étude globale du débit mais ces contradictions peuvent aussi dépendre des differences de conditions expérimentales (spasmes avec certaines anesthésiques) ou du mode expérimental (embolie ou ligature).

* B - Données anatomiques

La vascularisation artérielle de l'encéphale a la particularité, à la difference de la majorité des autres organes, de ne pas posseder qu'un seul pédicule.

Quatre grosses artères : les deux carotides internes et les deux vertébrales assurent sa vascularisation.

A l'intérieur de la boite cranienne, ces artères forment trois pédicules : les deux carotides et le tronc basilaire formé par la réunion des deux vertébrales au niveau de la jonction du bulbe et de la protubérance. De chaque carotide interne partent les artères cérébrales antérieure et moyenne et l'artère choroidienne antérieure et les communicantes postérieures. Le tronc basilaire donne naissance aux deux artères cérébrales postérieures. Elles réservent au cerveau toute leur distribution après être montées dans le cou sans donner d'importantes collatérales. A l'inverse, la carotide externe étale sa distribution en de nombreuses collatérales extra-craniennes.

Ce rappel très bref ne veut pas s'arrêter aux détails anatomiques mieux décrits dans les manuels d'anatomie, mais veut insister sur les voies de suppléance mises en jeu par des systèmes de sécurité et territoire artériels en cas d'anomalie de la vascularisation cérébrale.

1) surtout un système très important : véritable échangeur des circulations carotidienne et vertébrale. C'est le cercle anastomotique de Willis unissant les

grosses artères. Les carotides internes et le tronc vertébrobasilaire sont réunis par les artères communicantes. L'artère communicante antérieure unit les deux artères cérébrales antérieures, branches terminales des carotides internes. Les artères communicantes postérieures unissent les carotides internes et les artères cérébrales postérieures, branches terminales du tronc basilaire. Les principales artères cérébrales partent du cercle de Willis. Il faut enfin préciser qu'il existe des anastomoses corticales sujettes à de grandes variations à l'état normal.

2) deux systèmes de moindre importance :

a) premier système - anastomose antérieure :

anastomose de la carotide externe et interne par leur collatérale,

anastomose ophtalmique (collatérale carotide interne),

anastomose faciale et aux branches ethnoidale de l'A. maxillaire interne (collatérale carotide externe).

Exemple : dans le cas de trombose de la carotide interne, cette anastomose peut constituer une voie de protection contre l'ischémie du globe oculaire et de façon plus aléatoire contre celle de l'hémisphère correspondant.

b) anastomose postérieure :

Branches musculaires de l'artère vertébrale à celles de l'artère occipitale (collatérale de la carotide externe). Cette anastomose a moins d'importance anatomique et surtout peu d'intérêt fonctionnel.

Au total, les données anatomiques posent le problème des systèmes vasculaires cérébraux et anastomotiques chez la Souris, étant donné le mode expérimental choisi (ligature carotidienne commune). Dans les manuels de physiologie, il est dit que ce système d'irrigation encéphalique réunissant les deux systèmes à la base du cerveau est commun à l'Homme et à la plupart des mammifères (178) (y compris la souris). En ce qui concerne les artères du cerveau des petits rongeurs, on trouve de nombreuses références chez le Rat qui est l'animal type pour ce genre d'étude mais aucune précisément chez la Souris. (174 - 148 bis - 112).

C'est une grosse lacune. Il n'a pas été possible dans notre étude de vérifier les caractères anatomiques. Mais il apparait que l'existence d'anastomoses entre les systèmes carotidiens et vertébraux est absolument constante chez les mammifères.

Le faible pourcentage (2 %) de souris rotatoires après ligature carotidienne (présentant en réalité une hémiplégie) est un argument supplémentaire en faveur de leur existence.

2ème PARTIE

REVUES DES METHODES EXPERIMENTALES D'ETUDE DE L'HYPOXIE

* A - Méthodes d'études du débit cérébral chez l'animal

Les méthodes d'études du débit sanguin, dont certaines sont applicables à l'homme sont variées car la complexité de la vascularisation cérébrale et sa physiologie entrainent des difficultés de mesure du flux ou de ses variations.

Les techniques de recherche utilisées chez l'animal sont nombreuses. On peut les grouper en distingant les méthodes qui n'étudient qu'un seul aspect du phénomène circulatoire : taille des vaisseaux, vitesse d'écoulement, allure de la courbe de passage d'un indicateur dans le lit vasculaire cérébral et celles, nombreuses, qui tendent à chiffrer réellement le débit sanguin cérébral.

I - Méthodes d'estimation qualitatives

L'observation directe des vaisseaux cérébraux superficiels a fourni antérieurement un grand nombre d'informations. Par exemple, la visualisation des vaisseaux rétiniens (F.O) ou méningés (fenêtre cranienne). FOG M. (41) 1939, FORBES HS. (43) 1940, RISER M. (144).

La technique du hublot cranien a permis des constatations capitales dans l'étude de la vasomotricité cérébrale. L'observation des vaisseaux pie-mériens est toujours utilisée et a subi d'importants perfectionnements notamment par l'angiographie à la fluorescéine et l'enregistrement cinématographique, YAMAMOTO FEINDEL (182). Cette technique est applicable à l'homme.

II - Méthodes quantitatives

Les diverses techniques de mesures directes du débit sanguin (Bubble flowmeter de DUMKE et SCHMIDT)(35) ont donné les premiers résultats quantitatifs qui sont considérés comme des valeurs de référence pour les méthodes applicables à l'homme.

1) Mesures portant sur les troncs artériels et veineux

La mesure du débit des artères du cou nécessite la mise en évidence des artères à destinée spécifique du cerveau. Chez la plupart des animaux de laboratoire, cette dissection est impossible en pratique, en raison du grand nombre d'anastomoses entre les branches des artères carotides externe et interne. SCHMIDT (148) 1944.

- chez le Chat : BATSON (5) 1944 - la carotide interne est remplacée virtuellement par un "rete mirabile"

- chez le Chien : BOUCHAERT - HEYMANS (19) 1935,
GREEN et DENISON (60) 1956,
SAYATA et GUYTON (146) 1961,

l'opération est laborieuse et doit être faite sous anesthésie.

- chez le Lapin : SCHMIDT et HENDRIX (147) 1934

- chez le Singe : DUMKE et SCHMIDT (35) 1942, chez ces deux derniers, on peut cependant distinguer plus aisément les territoires vasculaires. Soulignons les nécessités communes à ces expériences :

* d'une préparation chirurgicale,

* d'une anesthésie générale,

entrainant d'après LUBSEN 1941 une abolition des réactions vasomotrices et une dilatation des vaisseaux cérébraux. Après l'isolement des vaisseaux artériels, on a essayé de mesurer le débit veineux,on rencontre à nouveau des difficultés d'ordre chirurgical.

- chez le Chat : INGVAR et SODREBERG (77) 1956

le débit mesuré est le débit de sortie des régions pariétales et rostrales.

2) Mesures par les méthodes électromagnétiques

Une autre méthode consiste à mesurer le débit dans deux veines jugulaires internes au moyen de débit-mètre électromagnétique (Rotamètre de SHIPLEY - WILSON).

- chez le Singe : MEYER et coll. (124) 1964

de multiples ligatures suppriment la plupart des anastomoses mais respectent les deux veines vertébrales.

3) Mesures par les méthodes thermoélectriques

C'est une application du principe de la thermodilution de GIBBS (56) 1933. La technique ne nécessite pas d'anesthésie. On introduit dans le cerveau un thermocouple chauffé par le courant électrique et refroidi par la circulation locale. Toutes les variations mêmes passagères sont enregistrées mais ne sont nullement quantitatives. Cette méthode a été appliquée :

- au Chat : SCHMIDT (148 bis) 1934

- au Lapin : SCHMIDT et PIERSON (148) 1934
FIELD et Coll. (39) 1951

Actuellement, le thermocouple a été remplacé par un thermistor qui possede une inertie minime pour une grande sensibilité.

FUMAGALLI et Coll. (46) 1957
MOLNAR et CSANAKY (127) 1961

CAPON A. (26) 1962

SUZUKI et TUKAHARA 1963

GRAYSON 1952 pensa que la méthode pouvait être quantifiée, et que le carré de l'intensité du courant nécessaire pour maintenir une difference de température constante de un degré entre le thermocouple et les tissus était directement proportionnel au débit local. LINZELL (108) 1953 cependant montra que cette formule n'était vérifié que pour de très faibles débits. En dépit de son aspect qualitatif, la méthode de GIBBS rassemble beaucoup des éléments éxigés pour une bonne méthode de mesure de débit cérébral.

4) Méthodes utilisant des indicateurs inertes

Le débit sanguin cérébral peut être mesuré en étudiant la dilution de l'indicateur, ou bien la rapidité de son évacuation (clearance). Il faut scinder ces méthodes en deux groupes, selon que l'indicateur inerte, non diffusible, reste à l'intérieur du lit vasculaire cérébral ou, diffusant librement, pénètre dans le parenchyme.
En ce qui concerne les animaux, l'autoradiographie de tranches de cerveau est la première méthode ayant permis la mesure quantitative d'un débit cérébral local dans les differents secteurs du parenchyme en utilisant le CF_3I_{31} ou la I_{131}- Antipyrine
KETY et Coll. (85) 1945 - KETY et Coll. (87) 1948.
FREYGANG et Coll. (44) 1958 ont utilité le tri fluoroiodométhane marqué à l'iode 131 (CF_3I_{131}) injecté à l'animal par une perfusion intra-veineuse d'une minute ou inhalé en circuit fermé avant décapitation.
FIESCHI et Coll. (39 bis) ont récemment eu recours à l'antipyrine marquée au C_{14} (technique de REIVICH) pour des études autoradiographiques du cerveau notamment au cours de l'ischémie expérimentale.

Actuellement les corps radio-actifs ont remplacé les traceurs classiques souvent pour plus de commodité, et surtout pour le problème de l'étude in vivo de la circulation cérébrale chez l'homme. Nous proposons ici de situer très schématiquement les principales méthodes d'exploration de la circulation cérébrale chez l'homme, résumées dans le tableau N° 1 suivant la classification proposée par INGVAR et LASSEN (75), tiré de BES et GERAUD (10).

Principales méthodes d'étude de la circulation (in vivo.)

MESURES PORTANT SUR LES TRONCS ARTERIELS ET VEINEUX

- détermination des différences artério-veineuses $(A-V)O_2$
- débit-mètres électromagnétiques
  - Kristiansen & Krog 1962
  - Meyer & coll. 1964
- Techniques thermoélectriques
  - Gibbs 1933
  - Meyer 1964
- Effet DOPPLER (ultrasons)

METHODES UTILISANT DES INDICATEURS INERTES

INDICATEURS NON DIFFUSIBLES

- artériographie cérébrale
- traceurs radioactifs intravasculaires (Risa, Néohydrin, ^{203}Hg, ^{51}Cr....)
  - Bell, 1962.
  - Cramdall 1958
  - Fasio, Fieschi 1963, Eichorn 59
  - Oldendorf 1965
- techniques de dilution (principe de Stewart-Hamilton)
  - Gibbs 1949
  - Nylin 1960 (hématies marquées)
  - Ljunggren 1961
  - Meyer 1970
  - Marc-Vergnes 1972

INDICATEURS DIFFUSIBLES

I. METHODE de KETY & SCHMIDT

- technique originale au N_2O 1945
  - prélèvement continu (Scheinberg & Stead, 1949)
  - desaturation, (Espagno 1952 McHenri 1964)
  - hydrogène en continu Meyer 1966

II. ESTIMATION du D.S.C. TOTAL

- Lewis, Krypton 1960
- Reinmuth ^{79}Kr-antipyrine 1965
- ^{131}I-antipyrine

III. MESURE DU D.S.C. REGIONAL OU LOCAL (GAZ INERTES RADIOACTIFS)

- injection intracarotidienne: Lassen, Ingvar 1961, krypton ^{85} Harper & Glass 1963 Xénon ^{133}.
- injection I.V. de xénon ^{133}: Agnoli 1969, Charlet 1971
- inhalation du xénon ^{133}: Mallet & Veall 1963, Obrist 1967
- injection dans le parenchyme J. Espagno & Lazorthes 1965
- utilisation d'une gamma-caméra

IV. METHODES THERMOELECTRIQUES

- Gibbs 1933
- Betz & Wullenweber 1961
- Mamo & Seylaz 1964

V. INDICATEURS DIFFUSIBLES NON GAZEUX ET AUTRES (Type ^{131}I-Antipyrine)

- Sapirstein & Hannusck
- Steiner 1962

AUTRES METHODES

I. RHEOENCEPHALOGRAPHIE (pléthysmographie d'impédance) Donzelot, Aminger, Jenkner 1962, Meyer 1968, Shalit 1963.

II. ELECTROENCEPHALOGRAPHIE, ECHOGRAPHIE

III. ETUDES METABOLIQUES IN VIVO

- Meyer (monitoring 1967)
- Ter Pogossian (^{15}oxygène 1970)

oOo

TABLEAU N° 1

* B - Méthodes d'études de l'hypoxie circulatoire aigue

De très nombreux auteurs ont étudié l'hypoxie ; il est évident, au travers de la littérature portant sur l'hypoxie cérébrale expérimentale que les differents auteurs ont utilisé de multiples techniques. Le début remonte à quelques cent ans. BROWN-SEQUARD 1858 - BERT 1870 ont étudié les effets d'une déficience en Oxygène dans l'environnement externe "hypoxie aérogénique". Bien plus tardivement, l'hypoxie circulatoire aigue a été recherchée. Peut être parce que ce type est moins pur que l'hypoxie anoxique, l'hémoglobine qui est présente dans le sang artériel est normalement saturée en Oxygène et la pression en Oxygène du sang est normale : l'hypoxie est créée par la réduction du volume disponible pour les tissus.

Schématiquement, les chutes de débit peuvent être dues :

- soit à la carence de la pression de perfusion,
- soit à l'augmentation de la résistance vasculaire.

I - Les chutes du débit par carence de perfusion

On peu les recréer dans quatre circonstances :

* par décapitation,
* par oblitération ou sténose artérielle (stagnant hypoxia),
* par hypotension artérielle générale,
* par strangulation.

1) Par décapitation

Nous la mentionnons en premier car c'est une méthode pratique, facile, mais les tissus ne recoivent brusquement plus aucun apport et se trouvent ainsi très loin des conditions physiologiques, ce qui constitue un gros inconvénient. Dans des conditions rapides et précises de prélèvement, on pouvait cependant lui reconnaitre une supériorité sur les études faites jusqu'alors sur les organes isolés d'animaux.

GEIGER A. 1947 - 1952 - 1957 - 1958 - 1960 - (49 - 50 - 51 - 52)

En 1964, LOWRY et Coll. (110 - 111) constatent une diminution du glucose-6-phosphate et du fructose-6-phosphate, dix à vingt minutes après décapitation. Les auteurs interprètent ces résultats comme la facilitation de la phosphorylation du glucose et du fructose-6-phosphate. Ils considèrent que l'étape phosphofructokinase est facilitée par l'augmentation des concentrations de phosphate inorganique. L'adénosine-5-phosphate et l'adénosine-diphosphate interviennent dans l'inhibition de la phosphofructokinase par l'ATP. Des études ont été également entreprises chez les non mammifères, grenouilles DOUGLAS MC. et Coll. 1968. Les changements notés sont semblables à ceux trouvés dans les cerveaux de mammifères mais apparaissent plus lentement chez les poïkilothermes ;

les auteurs remarquent que les résultats sont liés au pH intracellulaire qui chute progressivement, celui-ci a une importance sur l'inhibition de la phosphofructokinase et de l'hexokinase.

OZAWA K. et Coll. (134) ont étudié les altérations du système de phosphorylation oxydative dans des préparations mitochondriales de divers tissus de rat. Après décapitation ischémique, les mitochondries cérébrales sont les premières à perdre leur possibilité de phosphorylation. Le taux de phosphorylation tombe à 1/3 du taux initial après trois minutes, alors que les taux respectifs du foie, du rein et du coeur ne sont pas encore touchés à la dizième minute.

HURWITZ BS. et Coll. (73) ont noté une diminution du glucose cérébral à des concentrations de 25 % du normal suivant les trente secondes d'un arrêt circulatoire et en une minute il y a rétablissement de la situation antérieure. Dans les trentes secondes suivant une décapitation, on ne voit plus de glycogène, le glucose diminue plus lentement dans la sustance blanche et un peu de glucose reste encore à la fin des trente secondes. Dans la même expérience, la concentration en lactate passe du triple au quadruple en six minutes de temps.

THURSTON JH. et Coll. (165) ont également choisi en 1969 cette méthode pour étudier le rôle de l'ischémie sur la survie foetale comparée à la survie de l'adulte. Ils trouvent que les taux de glucose et glucose-6-phosphate diminuent plus lentement que ceux de phosphocréatine. L'ATP et le glycogène sont, eux, plus stables. Ils trouvent une accumulation de lactate plus lente chez le souriceau que chez le rat adulte et en concluant que la résistance à l'ischémie dans le cerveau de l'enfant est certainement moins lié à une teneur en glycogène qu'à un pouvoir métabolique different.

2) Par oblitération ou sténose artérielle

On peut distinguer l'embolie et la ligature. En principe, quelqu'en soit le siège (carotides internes, externes, vertébrales, tronc basilaire ou l'une de ses branches) l'oblitération ou la sténose, si elle est suffisamment prononcée, entraine une chute ou une abolition du débit en aval avec ramollissement du territoire d'irrigation.

- Embolie cérébrale

Les troix premiers essais datent de 1847 et ont été rapportés par FLOWENS repris un peu plus tard par JACOBI et MAGNUS 1926.

Auteurs : SCHMIDT (148) - BACOCK (3 bis) - CAMPBELL (25) - DENNY BROWN (35) - PENRY (135 bis) - ROBIN (144 bis) - SCHMIDT (147) - VILLARET (174 bis) - SCHEINBERG (146 bis).

Les matériaux les plus divers ont été utilisés pour les embols, soit biologiques : thrombi-sanguins - tranche de pomme de terre - air - fibrine -
soit synthétiques : paraffine - latex de polyvinyl - microsphères de plastique - sulfate de baryum - glycérol - et même du verre - de la laine - des billes d'acier.

Une revue de la litterature montre que l'hypoxie ainsi obtenue se heurte à l'impossibilité de discerner si les changements observés sont imputables à l'embolie elle-même ou au spasme induit dans les vaisseaux environnants.
Sur le plan technique, il faut injecter de grandes quantités de matériel dans les vaisseaux pour que l'aire d'investigation soit affectée.
Il faut aussi noter les differences dans les résultats, dues aux matériaux variés employés et l'absence de possibilité de confrontation mutuelle de ces résultats.
Mais peut être, le plus grand désavantage est-il l'effet irritant des matériaux sur le lit cérébro-vasculaire qu'il est difficile de comparer avec celui du thrombus produit naturellement ou embolie.

- Ligature artérielle

En regard de ces techniques, l'enthousiasme avec lequel ont été attendus les premiers résultats portant sur les expérimentations faites avec la technique de ligature artérielle, était justifiable. Certains auteurs à ce moment tenaient pour argument favorable les études cliniques, pathologiques et anatomiques qui montraient que chez 40 % à 90 % des patients présentant une lésion cérébrale ischémique avec des désordres passagers, on pouvait mettre en évidence une anomalie des artères extra-cérébrales par exemple.

Cependant, il apparait qu'au long des expériences menées avec ligature carotidienne, la circulation collatérale du cerveau a été oubliée, or elle est extrèmement bien developpée chez certains animaux d'expérience. Ces animaux expérimentaux, servant le plus souvent de modèle sont : le chat et le lapin, ce sont ceux précisément dont le cerveau est approvisionné par les artères vertébrales. Ceci s'applique aussi au chien, aux singes (126 - 163). On comprend alors l'insuffisance marquée de cette technique à déterminer le degré de réduction du débit cérébral ou le degré de diminution de l'oxygénation du cerveau. On peut déjà faire la remarque qu'une opération chirurgicale sur l'artère carotide signifie une intervention sérieuse incluant dans ses remaniements : les recepteurs, les mécanismes de régulation de la circulation (coeur, vaisseaux, sinus carotidien, catécholamines périphériques...).
Du point de la réalisation technique ; on peut démembrer les expériences selon qu'elles font appel à un système tenu en place pendant une durée variable (selon les auteurs) ou permanente, entrainant une ischémie totale (126).

On peut alors distinguer la ligature uni ou bilatérale, utilisées seules, du clampage qui implique une levée de l'occlusion avec le plus souvent une étude des modalités de récupération (126 - 70 - 172 - 163).

De nombreux auteurs dans la ligature artérielle unilatérale, préfèrent associer en plus une méthode d'hypoxie gazeuse et font inhaler à leurs animaux des gaz rares.

Le choix de l'artère à ligaturer ou à clamper varie selon les auteurs ; les plus fréquentes sont : le tronc commun des carotides, les carotides externes, les sous clavières, l'aorte, les artères vertébrales (par laminectomie) (22), les artères cérébrales moyennes (150 - 71), les carotides, les vertébrales (163). La grande variété des vaisseaux ligaturés ou clampés laisse entrevoir un facteur de plus dans la dispersion des résultats.

* Ligature unilatérale : certains auteurs se sont interessés à l'infarcissement obtenu par la ligature d'une seule artère. Le plus souvent l'artère carotide primitive, entrainant des lésions ischémiques homolatérales, les auteurs les obtiennent sur plus de la moitié de leurs animaux (106) et l'attribuent à une mauvaise anastomose entre le système carotide et vertébral chez ces animaux (gerbille) (107). Ils sont déçus par l'apparente facilité avec laquelle la distribution du sang au cerveau peut se faire par l'héxagone de Willis, mais cela évite la haute mortalité des rats suivant la ligature des deux carotides, rapportée par LEVINE S. et KLEIN M. (105).

Les résultats rapportés par ces auteurs ont été vérifiés par CALHOUN et MOTTAZ (24) qui retrouvent anatomiquement les aires infarcies ; ils les étudient et constatent des aires à néo capillarisation développée comprenant en grande quantité des fibres collagènes qu'ils interprètent comme élaborées par les fibroblastes environnants. GARCIA et HUDGINS (71) ont mis au point une technique particulière avec une voie d'abord transorbitaire pour obtenir l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne chez l'écureuil, les auteurs se réfèrent aux altérations de la barrière hémato-méningée, des cellules de la glie et du tissu cérébral qu'ils constatent par ce procédé. D'autres auteurs ont été tentés d'approcher l'hypoxie par clampage des vaisseaux du cerveau, car à la levée de l'obstacle, on peut ainsi étudier les facultés de récupération. On trouve ainsi : (150 - 71 - 176).

HARTMANN - BECKER - COHEN (31) effectuent un clampage unilatéral, sur la gerbille, de l'artère carotide commune droite, de vingt minutes et après s'être assurés, après la levée du clampage, du rétablissement du débit, ils perfusent en intraventriculaire une solution de glycéraldéhyde contenant du dextran. Puis ils font des coupes de cerveau passant par differents niveaux. Les tissus de l'hémisphère gauche servent de contrôle. Ils constatent 1°. que les lésions retrouvées du côté droit n'ont aucune prédilection pour aucune région particulière.

2°. qu'en ce qui concerne les altérations ultrastructurales qu'il étudient plus particulièrement, les neurones subissent un gonflement notable et non les cellules gliales ; les espaces extra-cellulaires sont élargies ; il existe une distension du réticulum endoplasmique avec gonflement des astrocytes.

Plus récemment chez les singes, un clampage temporaire (trente minutes) portant sur une

seule carotide, tandis que l'autre est intacte. WEST et Coll. (176) ont étudié les électrolytes et l'eau, des protéines du L.C.R. Ils trouvent du côté ischémié :

- diminution du sodium,
- augmentation du potassium,
- le chlore est inchangé,
- une augmentation importante de la perméabilité à l'albumine passant des vaisseaux au L.C.R expliquant peut être l'oedème.

Alors que VAN HARREVELD et TACHIBANA S. (172) en 1962 avaient étudié justement les transports de chlore qui, présument-ils, est accompagné du sodium dans les dentrites apicaux. Les résultats avaient été des taux anormaux dans les structures ischémiées ; ces changements disparaissent après réoxygénation après un arrêt circulatoire de soixante minutes.

Cette expérience va dans le même sens que celles faites quelques années auparavant chez des chiens dont on avait clampé l'artère cérébrale moyenne (149) SHIBATA selon une technique décrite par FEINDL et Coll. (38). On peut trouver encore nombre d'éxpériences où les effets de l'hypoxie sont étudiés selon la perte de conscience, les modifications électroencéphalographiques, l'étude des ions, les mouvements d'eau (163), de protéines, les catécholamines (175 - 33).

La ligature unilatérale, si elle installe donc bien un état d'insuffisance de perfusion sanguine du cerveau, n'apporte aucune donnée quantifiable du fait du système anastomotique ; certains auteurs n'ont donc pas hésité à associer à l'hypoxie de type ischémique, une hypoxie de type anoxique, par exemple faire respirer un mélange de gaz rare en oxygène. C'est l'administration d'azote que l'on retrouve le plus souvent.

YATSU (184) 1971
SPECTOR (158) 1965 - (156) 1963 - (157) 1963
KOSOW (93) 1966
IBRAHIM (74) 1970
MAC DONALD (113) 1963
YAPSL (183) 1965

MAC DONALD et SPECTOR (113) ont étudié chez le rat après ligature carotidienne unilatérale suivie d'une inhalation de 100 % d'azote, les altérations apparaissent de 1 h ½ à 20 h après l'hypoxie anoxique ; Ih ½ après, une diminution en lactodéshydrogénase est détectée la première ; à la 5ème heure, il existe une diminution de glycophosphate déshydrogènase. SPECTOR rapporte dans une autre expérience (155) une diminution en NAD et NADP.

Le même auteur dans un autre article (157) note 10 à 20 % de l'activité de la

monoaminooxydase chez des souris, pour lesquelles après ligature carotidienne unilatérale combinée à l'exposition en atmosphère d'azote, on obtient une hémiplégie sévère. Cet auteur rapporte une activité enzymatique diminuée de 3 à 16 heures, après les dégats ; mais aucun changement n'est évident dans la période suivante (16ème h à la 24 ème heure). En 1965, le même auteur (158) dans le but comparatif induit une hypoxie anoxique dans un hémisphère cérébral d'un rat et dans l'hémisphère controlatéral, une ischémie par ligature de la carotide interne, suivie d'une privation en oxygène. Il constate une augmentation des concentrations en lactate des deux hémisphères qui persistent à des taux élevés pour 24 heures.

YAPSL et SPECTOR (183) se sont aussi interessés aux taux d'incorporation de carbone marqué de glucose dans les protéines cérébrales chez des rats traités de la même façon que plus haut, cette incorporation est touchée dans le sens d'une diminution.

En 1966, KOSOW et Coll. (93) font une expérience assez parallèle et trouvent une diminution du taux d'incorporation de U^{14} C glucose et de 2^{14} acétate, dans les lipides que ce soit en hypoxie ischémique, ou bien en hypoxie anoxique ou encore en hypoxie anoxique plus ischémique selon la technique vue plus haut.

Les résultat trouvés plus tard par YATSU et MOSS (184) en 1971 vont dans le même sens.

IBRAHIM MZM - PASCOE E. - ALAM S. - MIQUEL J. (74) en 1970 sont partis du principe qu'en liant chez le rat une seule carotide gauche, on obtenait une ischémie moins sévère qu'avec une ligature des deux carotides primitives, elle-même moins sévère qu'une hypoxie crée par la ligature de l'artère carotide primitive gauche associée à une hypoxie de type anoxique. Ils ont ensuite recherché le glycogène et l'activité phosphorylase dans ces trois conditions et retrouvent du glycogène accumulé, selon le degré de sévérité de l'hypoxie établie selon leurs critères ; En revanche, s'il y a nécrose le glycogène ne se voit plus.

* Ligature ou clampage bilatéral :

- Clampage bilatéral

TERRAUTA (163) 1972
HARTMANN - BECKER - COHEN (31) 1971
MILLERS - MEYER (126) 1970
HOSSMAN - SATO (70) 1970
GOLDSTEIN (57) 1966
STASTNY (160) 1971

En 1966, GOLDSTEIN et Coll. (57) sont inspirés par la constatation suivante : les réactions à l'occlusion de la carotide sont differentes pendant ou après l'anesthésie (perte de conscience, convulsions, ondes delta à l'E.E.G). Ils utilisent le clampage chez des chiens qui sont soumis soit à une anesthésie locale, soit à une anesthésie

générale. Les circulations coronaire et pulmonaire sont maintenues artificiellement. L'oedème pulmonaire est prévenu par une occlusion intermittente des veines azygos, mais il existe une ischémie cérébrale complète.

HOSSMAN K.A et SATO K. (70) produisent une ischémie en clampant les artères innominées et subclavières chez les chats en diminuant la pression sanguine systémique. Ils observent les altérations cérébrales sur l'E.E.G (disparition de toute activité) et les altérations biochimiques : pH, phosphate, lactate, glucose, plus une étude histologique du tissu cérébral. Les altérations observées sont réversibles après une ½ heure d'ischémie. Au bout d'une heure, on peut encore obtenir une réapparition spontanée de l'activité E.E.G et l'étude histologique ne montre aucune anomalie ; en revanche, une grosse augmentation des concentrations en phosphate, lactate et une diminution du glucose sont observées après deux heures d'ischémie.

MILLERS JR. et MEYER (126) produisent une ischémie totale par un système élaboré de clampage de la circulation cérébrale, chez les singes. Ils notent que les animaux présentent le plus fréquemment une acidose due aux difficultés respiratoires. Ils remarquent que la tolérance à l'anoxie varie selon les endroits du cerveau (disparition des potentiels électriques dans la substance grise après 10 à 20 secondes d'anoxie également au niveau du cervelet), ensuite la substance grise puis blanche et enfin la moelle. Cette tolérance était déjà connue. Ils notent que l'administration de glucose accroit la tolérance à l'hypoxie.

En 1972, STASTNY et Coll. clampent les artères carotides primitives pendant 4 heures chez des rats adultes et agés de 12 à 25 jours, les auteurs observent une diminution des quantités d'ATP et d'ATPases. Ils recommencent l'opération chez des rats vieux de 5 jours et enregistrent ici une diminution de l'ATP sans toucher à l'ATPase. Les auteurs discutent les relations entre la pompe à sodium et la résistance à l'hypoxie dans les tissus nerveux immatures. C'est également chez les singes (babouins) que TERRAUTA et Coll. créent une ischémie cérébrale sévère produite par clampage bilatéral des carotides plus les vertébrales pendant 10 minutes. Les auteurs s'intéressent surtout à l'oedème cérébral d'autant plus sévère que l'anoxie l'a été et quand une réponse vasomotrice importante apparait due à l'ischémie du centre vasomoteur. L'oedème cérébral est causé par la perte de l'autorégulation du débit cérébral. L'oedème commence dès l'occlusion et ne fait qu'augmenter par la suite.

HARTMANN - BECKER - COHEN (31) dans les travaux ont également étudié le clampage bilatéral chez les gerbilles.

* Ligature carotidienne

La relation entre le débit cérébral et le métabolisme cérébral a donc été étudié par la ligature unilatérale des artères du cerveau par certains auteurs. Ceux qui ont

préféré choisir la ligature bilatérale ont comme argument principal que la ligature est sans effet significatif sur le débit cérébral (du reste peu abordé tout au long des expériences). Nous avons vu qu'un grand nombre d'auteurs ont alors associé à la méthode ischémique une méthode asphyxique, mais on peut alors leur reprocher le manque de pureté du modèle expérimental ; car beaucoup d'auteurs en arrivent à raisonner schématiquement :

asphyxie ---------- hypercapnie
ischémie ---------- hypercapnie + hypoglycémie + dégats métaboliques

* Ligature carotidienne bilatérale en aigu :

DENNY BROWN DE. (34) 1960
ANTHONY LU. (2) 1963
GROMOVA KG. (61) 1952
HARVEY J. (64) 1951
JILEK L. (79) 1958
JILEK L. (80) 1966
KEMPINSKY WH (84) 1954
LYUBOMUDROFF AP. (112) 1929
MASPES PE. (117) 1959
MEYER JS. (118) 1958
PERCEVA MH. (136) 1958
RALSTON B. (142) 1955
ROSOMOFF HL (145) 1956
SMIRNOV AA. (153) 1953
SPOEREL J. (159) 1961
KLEIHUES P. (88) 1971
PASSONEAU JV - LOWRY OH. (135) 1970

Très souvent dans ce type d'expérience, les auteurs s'aident de systémes maintenant la circulation cardiaque, s'appuyant ainsi sur l'élimination d'un paramètre non négligeable dans l'étude des effets de l'hypoxie, à savoir ceux propres à une ischémie cardiaque.

D'autres, BARTKO et Coll. (4) introduisent une circulation extracorporelle soit totale soit partielle permettent ainsi une perfusion sélective de la tête et du cerveau. Les

avantages en sont à : un réglage artificiel du débit qui est alors connu, mesurable quantitativement, indépendant de l'activité cardiaque, de la pression artérielle. Cependant, l'écueil de cette technique a été jusqu'à GERO et GEROVA 1961, la sensibilité du sinus carotidien au rythme des impulsions cardiaques et il a fallu changer le débit continu contre une technique de perfusion possèdant une pompe à impulsion. Il faut noter que cette pompe, bien que perfectionnant le système, voit ses impulsions diminuées par la canule artérielle et la pause post diastollique habituelle ne peut être observée. Le montage est particulier, assez peu retrouvé par ailleurs. De nombreux auteurs ont utilisé la ligature bilatérale carotidienne (L.B.C) dans le cadre d'une approche de l'hypoxie. Il faut retenir plus particulièrement le travail des suédois EKLÖF B. et SIESJO BK. (37) qui ont étudié, chez des rats les effets de la ligature bilatérale carotidienne sur le devenir du pouvoir énergétique et le débit du cerveau.

En 1970, ces auteurs avaient établi que la valeur la plus basse de pression au dessous de laquelle le débit normal tombe vers un débit inadapté sur le plan nutritionnel correspond à un seuil établi pour un taux de métabolites défini (151 - 152). Autrement dit, il existe un débit minimum compatible avec un métabolisme oxydatif essentiellement inchangé (58). Les auteurs se sont interessés à la relation entre le débit et le métabolisme cérébral et ont démontré (EKLÖF et SCHWARTZ (36 - 36 bis) 1969 - 1970) en le mesurant avec un débit-mètre électromagnétique ou du xénon radioactif, que le débit cérébral est peu affecté chez le chien, le singe lors de la ligature d'une ou plusieurs artères du cerveau. Ces mêmes auteurs préconisent alors la ligature bilatérale carotidienne plus une réduction de la circulation principale en saignant l'animal (rat). Les résultats ont montré que la chute du débit cérébral estimé sur les differences artério-veineuses en oxygène et gaz carbonique est considérable dans cette méthode ; cela d'autant plus qu'on abaisse la pression artérielle (de 100 mm Hg à 70 mmHg environ).

En 1971 et 1972, les mêmes auteurs étudient toujours avec une ligature bilatérale carotidienne mais associée cette fois - ci à l'inhalation d'un mélange gazeux de 70 % N_2O et 30 % O_2 pour une pCO_2 artérielle de 35-40 mmHg. Ils font leurs prélévements sur le sang systémique, le sang du sinus sagittal supérieur et sur le LCR, par ponction sous occipitale. Ils congèlent le cerveau en trente secondes, à l'azote liquide, à travers l'os. Ils étudient la phosphocréatine, l'ATP, l'ADP, l'AMP, les phosphates inorganiques. La concentration (EKLÖF - SIESJO 1972) en lactate et pyruvate intra et extra-cellulaire, le pH intra-cellulaire et les quantités tissulaires de substrats des hydrates de carbone. Ils montrent ainsi qu'il y a une relation linéaire entre les differences artério-veineuse (fémorale et sinus sagittal supérieur) pour la pCO_2 et

en même temps le gaz carbonique total (déterminé par la méthode de microdiffusion) ; que seul sous l'effet de la ligature, le débit cérébral tombe à 60 % de sa valeur normale en 5 minutes, et à 50 % en 30 minutes. Si en même temps, on abaisse par la saignée la pression systémique à 100 mm Hg, le débit cérébral tombe à 45 % de sa valeur normale et encore moins après 30 minutes. La ligature bilatérale carotidienne ne donne pas grand changement en ATP, ADP, AMP mais en 30 minutes, il y a une chute significative en phosphocréatine. SIESJO et MESSETER 1970 ont attribué cette chute à la chute du pH intra-cellulaire. Les auteurs concluent qu'une réduction du débit cérébral de 50 % de la normale n'a pas d'effet significatif sur le pouvoir énergétique des tissus cérébraux.

3) Par hypotension artérielle générale

Celle-ci peut s'obtenir de deux façons :

- par ponction
- par accélération radiale.

* par ponction : les manifestations de l'hypoxie du cerveau durant une exsanguination de l'organisme ont été suivies plus par les auteurs soviétiques :

GAYEVSKAYA MS. (47) 1951 - (48) 1963

ZAKHROV SV. (185) 1952

Cette méthode de provocation de l'hypoxie que l'on retrouve dans les désordres de la circulation cérébrale aux étapes finales du choc, à la suite d'une chute de pression artérielle, crée ainsi un déficit du métabolisme cérébral et circulatoire.

KORNEK PI. (92) 1959

KOVACH A. et Coll. (94) 1957 - (95) 1959

LEPAGE GM. (103) 1946

OTOMO E. (133) 1960

THEYE. RICHARD A. (164) 1971

Pour produire une hypoxie hémorragique, il est nécessaire de retirer de grandes quantités de sang du corps, qui posent donc le problème des animaux de laboratoire à employer et de la voie d'abord qui est le plus souvent jugulaire externe ou par ponction de l'artère fémorale. Par exemple, WILLIAMS et GROSSMAN RG. (177) (COHEN) créent une hypotension sévère chez le chat par ponctions rapides de sang artériel par une canule fémorale. Ils enregistrent l'activité électrique du cortex et ensuite prélèvent le cerveau et font une étude au microscope électronique des neurones prélevés. Il est interessant de voir les vésicules synaptiques de l'axone terminal lesées, un grand nombre de terminaisons vides dans le cortex des animaux ischémiés alors qu'ils sont normaux chez les animaux témoins.

Cette hypotension hypovolémique a été reprise par SIESJO BK. et ZWETNOV HN. (151) chez

des rats non anesthésiés, la durée de l'hypotension à 40 mm Hg est de 20 à 60 minutes les auteurs trouvent une diminution graduelle du lactate et il semble qu'il faut 60 minutes et une pression artérielle au dessous de 40 mm Hg pour obtenir des changements dans le métabolisme des hydrates de carbone.

KAASIK HE. et NILSON L. et SIESJO BK. (83) ont chez des rats anesthésiés, pratiqué cette méthode de la saignée artérielle avec comme contrôle la mesure de la pression principale (chute à 25 et 36 mm Hf) et ont étudié le devenir de la phosphocréatine en ischémie, ils constatent une diminution modérée en phosphocréatine et en ATP, en même temps qu'une augmentation en adénosine monophosphate. Ala restauration du débit, il y a une rapide reconstition d'ATP et d'AMP et le retour à la normale de la phosphocréatine est plus lent. Ils notent aussi que si l'on curarise les animaux au bout de 4 minutes d'arrêt respiratoire, il y a disparition de la phosphocréatine. Seulement, dans cette expérience, la question de la "restauration du débit" parait délicate à réaliser sur le plan fonctionnel, en effet, d'autres auteurs ont objecté qu'il valait mieux éviter l'hypotension pour ses effets périphériques venant s'intriquer avec les phénomènes centraux. Ils soustraient donc de grandes quantités de sang tout en maintenant une volémie normale. Dans ce type un peu modifié d'hypoxie, la paO_2 du sang artériel est normal et l'hémoglobine est saturée, mais cette hémoglobine est quantitativement diminuée et l'apport d'oxygène aux tissus est insuffisant.

TRAVNIKOVA E. JILEK S. TROJAN S. (169)
TRAVNIKOVA E. NOUREK I. TROJAN S. (170)
TRAVNIKOVA E. (168)

* par accélération radiale positive :- par centrifugation, l'intensité de l'hypoxie varie avec la force de centrifugation. Pour une accélération de 5 ✓ on a une "stagant hypoxia" avec oligémie du système nerveux central. Pour 10 ✓ on obtient une hypoxie ischémique du système nerveux central.

TRAVNIKOVA E. (169) 1962 - 1967
JILEK et TROJAN (81) 1966
GENERALOV (55) 1968
WRIGHT RL. (179) AMES A. (180)

4) Par strangulation

Chez le chat : avec contrôle E.E.G étude de la récupération avec injection intra-carotidienne unilatérale d'une substance pharmacologique, l'hémisphère contro-latéral servant de témoin. STREICHENBERGER et BOISMARE (162) 1970

II - La résistance vasculaire

C'est l'élément antagoniste de la pression de perfusion, elle entre en jeu

et varie en sens inverse du calibre vasculaire, ou plus exactement du carré de la surface de section vasculaire. Les paramètres sont :

- la viscosité sanguine
- la pression intra crânienne
- le calibre et le tonus des vaisseau.

Or il faut retenir que très peu de renseignements sont donnés à ce propos dans toutes les expérimentations mentionnées. On peut aussi concevoir que tout agent modifiant ces paramètres (réactif pharmacologique, âge ...) pourra constituer une voie d'étude de l'hypoxie. Dans ce chapitre on peut faire entrer : l'oedème cérébroméningé.

L'oedème cérébroméningé : Il peut sembler artificiel de replacer ici certaines expériences de réalisation d'oedème cérébral expérimental obtenu par ligature de carotide (150). Mais cela ne fait que souligner son importance, peut être négligée dans certaines discussions sur les répercussions de l'ischémie cérébrale. Une vasodilatation par atonie de la paroi des vaisseaux aboutit à l'augmentation de la résistance vasculaire.

Citons les travaux de LABORIT H. (98) 1966 où est mis en évidence le rôle de l'hyperlactacidémie périphérique secondaire elle-même à l'hyperadrénalinémie due au stress opératoire (et à l'oedème cérébral qu'il a entraîné). L'hyper lactacidémie oblige la lacticodéshydrogènase à fonctionner dans le sens :

$$NAD + \text{lactate} \longrightarrow \text{pyruvate} + NADH_2$$

cette inversion du fonctionnement s'oppose à la synthèse d'ATP par l'Embden Meyerhoff et à l'extrusion accrue aux des cellules gliales. Ainsi l'anoxie opératoire jouerait par le biais des catécholamines périphériques libérées. Avec l'anoxie pour le neurone aux processus oxydatifs élevés, avec l'hyperlactacidémie artérielle pour la névroglie, vont apparaître une impossibilité pour les différentes structures métaboliques cérébrales d'évacuer des éléments libérés à l'extrémité des chaines métaboliques et de synthétiser l'adénosine triphosphate. Bien, l'oedème cérébral a surtout été étudié pour observer les mouvements d'eau, d'ions sodium, potassium, protéines ...

SOTOS JF. (154) 1966
MEYER JS. (125) 1971
CONNAY EJ. (32)
SHIBATA JW et Coll. (150)
BARTKO (4)
PORTNOY et Coll. (140)

Enfin, ZWETNOV (186) SIEGEO (187) provoquent une hypoxie tissulaire en réduisant la pression de perfusion cérébrale par hypertension intracranienne.

* C - Méthodes d'étude de l'hypxie circulatoire chronique

A l'inverse du chapitre précédent, on ne retrouve ici que très peu d'expériences en hypoxie chronique.

JILEK TROJAN (81)

TOMUS (167)

Dans ce dernier cas, les chutes de débit par carence de perfusion ne peuvent être que modérées ayant l'avantage, cette fois-ci de se rapprocher des conditions physiologiques ; mais ont l'inconvénient suivant : les résultats rapportés seront globaux, et donneront une idée résultante de differents phénomènes difficilement décomposables. On retrouve donc ici :

- l'hypotension artérielle chronique (168 - 169 - 170)
- La ligature artérielle partielle (81 - 167)
- L'athérosclérose (40 - 69 - 137 - 167).

En chronique, la ligature artérielle partielle entraine une chute ou une abolition du débit en aval avec ramollissement du territoire d'irrigation. On a vu que l'importance du ramollissement dépend de l'importance du territoire d'irrigation et dépend aussi de la possibilité d'ouverture d'une circulation de suppléance s'établissant en principe des régions à pression élevée vers les régions à basse pression. Mais c'est surtout dans la ligature carotidienne partielle chronique que les possibilités physiologiques d'adaptation vont jouer. La survie étant le garant.:

- de l'existence ou non de voies anastomotiques,
- de la qualité de la vasomotricité cérébrale,
- du maintien de la tension artérielle générale suffisante pour permettre la perfusion des réseaux de suppléance.

En ce qui concerne l'athérosclérose, la plupart des auteurs se sont interessés aux répercussions périphériques et non aux phénomènes centraux. (HTA, Hypercholestérolémie), certains cependant aux protéines cérébrales (40).

3ème PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

I - Description de la technique utilisée

Choix de la technique de ligatures carotidiennes partielles chez la Souris

Comme nous l'avons expliqué précédemment, le problème majeur posé au pharmacologue dans l'étude des insuffisances vasculaires cérébrales chroniques est l'impossibilité dans laquelle il se trouve de faire des mesures de débit cérébral de façon chronique avec suffisamment de précision pour que les résultats soient utilisables.
L'hypothèse que nous avons formulée était que l'acte chirurgical aboutissant à la diminution du calibre des artères carotides chez la Souris devait entrainer un déficit circulatoire. Afin d'objectiver ce déficit circulatoire, nous avons pensé utiliser des réactifs pharmacologiques dont l'activité était parfaitement connue. D'éventuelles modifications des réponses à ces agents pharmacologiques apparues secondairement à l'acte chirurgical pourraient être rapportées à ce dernier et être donc un reflet du déficit circulatoire artificiellement créé.
Sur ces bases de travail, nous avons décidé de travailler chez la Souris car l'animal ne présente pas de difficulté de stabulation et il est possible de travailler sur un grand nombre d'animaux de souche homogène, et qu'enfin, bon nombre de réactifs pharmacologiques agissant au niveau du système nerveux central ont été très bien étudiés chez cet animal.

METHODE

Description de la technique de ligature

Des souris mâles de 18 à 22 g., de souche homogène, sont anesthésiés à l'hydrate de chloral (450 mg/kg par voie intra-péritonéale, solution à 2,25 p 100, volume administré : 0,4 ml/20 g). Lorsque l'animal est bien endormi, une incision est pratiquée aux ciseaux sur la ligne médiane de la face ventrale du cou. A l'aide de deux pinces, les carotides sont dégagées et un fil de soie tressé 000 est passé sous chacune d'elles. Puis chaque carotide est glissée dans un morceau de cathéter en silastique (0,64 mm de diamètre intérieur, 5 mm de long), fendu dans le sens de la longueur et rempli de talc. Un mandrin métallique de 0,35 mm de diamètre est posé

sur le cathéter, puis le fil de soie est alors noué fortement au-tour de l'ensemble cathéter et mandrin. Ensuite, le mandrin est retiré du noeud avec douceur.
Cette technique permet donc, selon le calibre du mandrin, de limiter de façon régulière l'espace laissé libre pour la circulation sanguine. Cette opération étant faite sur les deux carotides, la plaie est recousue en un seul plan au fil de lin. Un badigeonnage à l'alcool iodé assure une désinfectionsuffisante de la plaie. Après un certain temps d'apprentissage, 15 minutes environsont suffisantes pour éxécuter un tel montage.
Après l'intervention, les animaux sont conservés individuellement dans une enceinte thermostatée à 27°C jusqu'à leur réveil, puis remis en groupe. Des lots de 20 animaux opérés et de 20 animaux témoins de même âge sont constitués le lendemain de l'intervention, et ils seront conservés dans les mêmes conditions de stabulation pendant toute la durée de l'expérience.

EVOLUTION

On constate environ 30 % de mortalité dans les 24 premières heures et il semble qu'il y ait trois étapes à franchir.

1° - Soit au cours de l'intervention, soit immédiatement à la fin de celle-ci une mortalité apparait au cours d'un grand syndrome de déficience respiratoire. L'animal présente un tirage très important, une hypersialorrhée, un gasp puis la mort en quelques minutes.

2° - Au réveil, lorsque l'animal commence à évoluer dans la cage. A ce sujet, nous avons remarqué qu'il était indispensable d'isoler les animaux jusqu'à leur réveil complet.

3° - Les morts retardées dans la nuit suivant l'intervention sont rares. Dans les jours qui suivent, il n'y a pratiquement pas de mortalité, et les lots constitués peuvent rester homogènes.
Les animaux seront utilisés pour les differents tests pharmacologiques le 13è et 14è jours après l'intervention. A cette date, les fils de suture sont résorbés et les cicatrices ne sont même pas visibles.
Nous avons éliminé de notre expérience de façon systématique :
a) les souris présentant une infection (très peu nombreuses)
b) les souris présentant un aspect général particulier qui pourrait être comparé au déficit moteur des accidents vasculaires cérébraux, les animaux incapables de se mouvoir normalement présentant des troubles de l'équilibre et des mouvements rotatoires toujours dans le même sens. L'examen détaillé montre une diminution de la motilité

homolatérale, une rigidité de ce même côté, une fermeture de l'oeil, un aspect maladif avec le poil hérissé, terne, collé par endroits, et surtout une diminution très importante du poids de ces animaux (15 à 18 g. au lieu des 18 à 22 g. avant l'intervention).

c) Nous avons éliminé également les animaux pesant mois de 18 g., même si l'aspect extérieur et leur comportement paraissent normaux.

En effet, nous avons observé que les souris portant des ligatures carotidiennes partielles pèsent en moyenne au 13è et 14è jours après l'intervention entre 18 et 22 g. alors que les animaux témoins, non opérés pèsent en moyenne entre 22 et 25 g.

Lorsque l'expérimentation est terminée, les souris sont sacrifiées et nous avons pu noter qu'à l'examen macroscopique les deux carotides sont noyées dans un bloc de sclérose qui englobe le manchon de silastique. Ce bloc n'adhère ni à la trachée, ni à l'oesophage, ni aux plan superficiel ou profond. Il n'y a donc vraisemblablement pas de gêne ni à l'alimentation, ni à la respiration. Notons, cependant, qu'il est difficile de pratiquer des intubations oesophagiennes dans les deux jours qui suivent l'intervention. L'animal se défend et il est difficile de passer la sonde, l'oesophage devant présenter une réaction inflammatoire consécutive à l'intervention. Passé ce délai, les intubations se font normalement.

Nous avons également pesé les cerveaux des animaux après dissection fine. Nous n'avons pas constaté de differences statistiquement significatives dans le poids des cerveaux. Dans certains cas, on a pu noter l'atrophie très importante d'un hémisphère et ceci pratiquement toujours chez des animaux présentant un amaigrissement important ou les troubles comportementaux que nous avons décrits précédemment. Il ne semble donc pas y avoir de modification anatomique au niveau du cerveau. L'étude histochimique de ces cerveau a été faite, et nous en reparlerons ultérieurement.

II - Etude du comportement des animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles

Dans un premier temps, nous avons tenté de définir si la ligature carotidienne partielle était capable par elle-même d'entrainer des modifications comportementales chez les animaux. Nous avons suivi l'évolution des animaux opérés pendant trente jours en moyenne. Cependant, pour des raisons que nous établirons plus loin, nous avons pratiqué toutes les expériences le 13è et 14è jours suivants l'intervention.

A chaque fois, les résultats expérimentaux ont été comparés à ceux des animaux témoins du même âge, de même sexe, provenant du même élevage, arrivés le même jour au laboratoire, et conservés dans les mêmes conditions de stabulation.

A - Aspect extérieur des animaux opérés

Il est absolument indentique à celui des animaux témoins. Leur motilité et leur curiosité sont les mêmes ; il n'y a pas de modification dans le léchage ou dans la toilette. Aucun signe clinique ne peut faire suspecter une lésion anatomique importante : pas de trouble de l'équilibre, pas de mouvement rotatoire, pas d'hypotonie unilatérale. Nous insistons sur le fait que les animaux qui à la suite de l'intervention présentaient un trouble comportemental manifeste, ont été éliminés et que l'étude que nous avons faite ne porte que sur les animaux apparemment sains. Ainsi, la ligature carotidienne partielle ne semble pas provoquer de modification comportementale évidente chez la Souris, et ceci tout au long de l'expérimentation, c'est-à-dire pendant les trente jours d'observation.

B - Réponses aux differents tests classiques de psycho-pharmacologie

Avant d'étudier de façon plus fine le comportement des animaux opérés comparé à celui des animaux témoins, nous avons pratiqué differents tests utilisés en pharmacologie :

- test de la traction ou de Courvoisier,
- test de la tige tournante,
- test de l'évasion,
- test de la planche à trous,
- étude de la motilité spontanée.

1 - Test de la traction ou de Courvoisier :

Nous avons utilisé la méthode décrite par JULOU et COURVOISIER (82). La Souris est placée par l'expérimentateur de telle façon qu'elle puisse saisir avec ses pattes antérieures une barre rigide suspendue. L'animal est à ce moment là lâché, le chronomètre mis en route. Normalement, en moins de cinq secondes, l'animal a opéré un rétablissement et saisi la barre avec une ou deux pattes postérieures.
L'évaluation est faite en recensant le nombre d'animaux qui présentent une réaction normale, c'est-à-dire un rétablissement en cinq secondes et moins, et les animaux présentant une réaction anormale, c'est-à-dire un rétablissement en plus de cinq secondes. La comparaison est faite dans le mêmetemps entre les animaux témoins et les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles.

Test de la traction

	Animaux témoins	Animaux opérés
N.	43	45
<5''	38	36
>5''	5	9

TABLEAU 1

L'étude statistique des résultats est faite à l'aide du test du χ 2.
L'ensemble des résultats est consigné dans le tableau 1. En conclusion, aucune différence comportementale statistiquement significative ne peut être notée à l'aide de ce test entre les souris témoins et les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles.

2 - Test de la tige tournante :

Nous avons utilisé le test décrit par GROSS et Coll., rapporté récemment par TRIPOD S. - STUDER H. et MEIER R. (171).
Sur une tige rugueuse, horizontale, tournant à vitesse constante et divisée en compartiments égaux par des disques opaques, on dispose des souris qui, normalement tiennent en équilibre plus de 120 secondes. Un tri préalable élimine les souris qui présentent une réaction anormale. Il est noté le nombre d'animaux qui perdent l'équilibre en moins de quarante secondes, ceux qui perdent l'équilibre entre quarante et cent vingt secondes, enfin ceux qui tiennent plus de cent vingt secondes.
Là encore, l'analyse statistique des résultats a été faite à l'aide du χ 2.
L'ensemble des résultats est consigné dans le tableau 2. Aucune difference n'a pu être notée à l'aide du test entre les souris témoins et les animaux porteurs de ligatures caroditiennes partielles, statistiquement significative.

3 - Test de l'évasion :

Le test de l'évasion a été décrit par BOISSIER et GUIDICELLI (15).
Le principe de ce test est simple : dans une caisse, un plan incliné grillagé est déposé selon un angle défini. Un trait horizontal est tracé sur le plan incliné donnant la limite de l'évasion. Les animaux sont disposés au bas de ce plan incliné dont ils sont séparés par une porte coulissante. Ils sont groupés par lot de cinq, et une période d'acclimatation de cinq minutes est nécessaire avant le début du test. Puis la porte de séparation est ouverte, le chronomètre déclenché. Normalement, les animaux ont tous tendance à emprunter le plan incliné et à dépasser la ligne de séparation. Bien souvent, les animaux continuent l'exploration en redescendant dans la boîte puis refranchissent la barre plusieurs fois.
L'évaluation est faite en comptant le nombre de franchissement de la limite qui est opéré par le groupe d'animaux en expérience pendant cinq minutes. L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau 3 qui donne la moyenne du cumul des évasions à la cinquième minute chez les souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles, et les animaux témoins. L'analyse statistique a été faite à l'aide du test de Student. Là encore, aucune difference significative statistiquement n'est apparue entre les deux groupes d'animaux en expérience.

Test de la tige tournante

	Animaux témoins	Animaux opérés
N.	43	43
> 120''	33	34
> 40''	4	5
⩽ 40''	6	4

TABLEAU 2

Test de l'évasion

Animaux témoins sérum physiologique	Animaux opérés sérum physiologique
$M = 85 \pm 20,13$	$M = 86 \pm 12,88$
$\Sigma x = 999994$ $\sigma = 63,66$ $\Sigma x^2 = 136479,47$	$\Sigma x = 1392.85$ $\sigma = 41,06$ $\Sigma x^2 = 209183,54$
$t = 1,64$:	$0,10 \quad p \quad 0,20$

TABLEAU 3

4 - Test de la planche à trous :

Ce test a été pratiqué selon la technique décrite par SIMON P. (14 - 16).
Ce test consiste essentiellement en l'observation pendant cinq minutes du comportement d'une souris déposée sur une planche percée de façon régulière de plusieurs trous. Le comportement normal de l'animal correspond à une activité exploratrice qui fait que la souris se déplace sur la planche et plonge la tête dans les trous lorsqu'elle arrive à proximité. Ce test mesure donc le comportement exploratoire des animaux mis brutalement dans une situation anormale.
La comparaison entre les souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles et les animaux témoins a toujours été faite dans les mêmes conditions expérimentales par le même expérimentateur et dans le même temps en faisant alterner régulièrement le passage d'une souris témoin et d'une souris opérée.
Les résultats sont exprimés dans le tableau 4 donnant la moyenne du nombre d'exploration des trous par l'animal pendant cinq minutes. L'analyse statistique a été faite à l'aide du test de Student. Là encore, aucune réponse statistiquement significative n'a pu être notée entre les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles et les animaux témoins.

5 - Etude de la motilité spontanée : (17)

Cette étude a été pratiquée à l'aide de cages de Dews, c'est-à-dire des cages en plexiglas traversées en longueur et en largeur par un faisceau lumineux éclairant une cellule photoélectrique. Lorsqu'un animal coupe un faisceau, la cellule envoie une impulsion qui est enregistrée par un compteur. Le nombre de passages est enregistré pour chaque animal, toutes les minutes pendant cinq minutes.
Nous avons comparé de façon systématique animaux témoins et animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles. Les résultats sont consignés dans le tableau 5. Ils portent sur l'enregistrement de la motilité pendant cinq minutes de 217 animaux témoins et 217 animaux opérés. Il existe entre les deux lots une difference de 13 %, statistiquement significative, les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles semblant avoir une motilité moindre que les animaux témoins. Ce fait est d'importance car, dans l'étude faite avec l'amphétamine, nous serons obligés de tenir compte de ce facteur.

Au total, la ligature partielle en un seul temps des deux carotides chez la Souris, n'entraine pas chez les animaux survivants au 13è jour de modifications comportementales, pas de modifications de réponse aux tests classiques de psycho-pharmacodynamie explorant les réflexes de posture, l'équilibre, la curiosité.
En revanche, il faut déjà noter une diminution statistiquement significative de la motilité spontanée.

Test de la planche à trous

Animaux témoins	Animaux opérés
N = 54	N = 53
$\bar{M} = 30,24 \pm 1,34$	$\bar{M} = 27,63 \pm 1,52$
$\Sigma x = 1633$ $\Sigma x^2 = 54565$ esm = 1, 34	$\Sigma x = 1464$ $\Sigma x^2 = 46782$ esm = 1, 52

TABLEAU 4

Etude de la motilité spontanée

Animaux Témoins	Animaux Opérés
217	217
$\bar{n} = 92,4 \pm 1,83$	$\bar{n} = 80,1 \pm 1,95$
$\Sigma x = 20049$ $\Sigma x^2 = 2009787$ esm = 1,83	$\Sigma x = 17375$ $\Sigma x^2 = 1569477$ esm = 1,95

Tableau 5

III - Histochimie des cerveaux des souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles

Nous avons étudié sur les souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles les enzymes suivants :

- TPN diaphorase (méthode de Nachlas)
- Cytochrome oxydase (Nadi-réaction selon la méthode de Burstone)
- Esterases non spécifiques (méthode de Burstone)
- Phosphomonoestérases acides (méthode de Gross et Pearse)
- Phosphomonoestérases alclines (méthode de Burstone)
- L-aminopeptidase (méthode de Nachlas)
- β-glucuronidase (méthode de Seligman)
- N-acetyl β-glucosaminidase (méthode de Pugh et Walker)
- Acetyl cholinestérase (méthode de Pearse)
- Monaminooxydase (méthode de Glenner)
- Diaminoxydase (méthode de Glenner)

TECHNIQUE - (FLANDRE O.)

Après prélèvement, les cerveaux sont coupés au cryotome sans fixation préalable. Les coupes interessent la totalité du cerveau, le plan de coupe étant dirigé d'avant en arrière. Les coupes ont une épaisseur de 15 . Sur tous les échantillons les réactions histochimiques citées sont pratiquées selon les méthodes histochimiques suivantes :

TPN DIAPHORASE (TPND)

Méthode de Nachlas (1958)

Milieu d'incubation

		Eau distillée
	D.L. isocitrate..... 42 mg dans.....	1,2 ml
N° 12	Mn Cl_2 (98 mg/100 ml).....	0,6 ml
	TPN..... 2 mg dans.....	0,4 ml
	Nitro BT..... 1,5 mg dans.....	0,6 ml
N° 15	Tampon véronal 0,05 M, pH 7,4.....	2,2 ml
		5 ml

Ref. : J. Biophys. Biochem. Cytol., 1958, 4, 29-38

TPND

Mode opératoire

- Lavage : hanks à 37°C pendant 15 minutes
- Fixation
- Incubation : 2 heures à 37°C
- Lavage : sérum
- Montage : baume neutre

ESTERASE (EST)

Méthode de Burstone (1957)

Milieu d'incubation

	Naphthol AS-MX Acétate.....	4 mg
N° 1	NN Diméthyl formamide.....	0,5 ml
N° 2	Ethylène glycol Monoethylether.....	1 ml
N° 7	Tampon Tris 0,2 m pH 7,1.....	2 ml
	Eau distillée.....	7,5 ml
	Fast garnet GBC salt.....	5 ml

Agiter et filtrer

Ref. : J. Natl. Cancer Inst., 1957, 18, 167-172

EST.

Mode opératoire

- Lavage : hanks à 37°C pendant 15 minutes
- Fixation : 0
- Incubation : I heure 30 à 25°C
- Lavage : sérum pendant 2 minutes
- Montage : baume neutre

PHOSPHATASE ACIDE (GP)

Technique de GROSS et PEARSE (1952)

Milieu d'incubation (à préparer extempor.)

	α Naphthyl phosphate Na.....	10 mg
N° 8	Tampon veronal acétate 0,1 M pH 5,0	10 ml
	Fast Garnet GBC.....	10 ml

Agiter et filtrer

Ref. : RAEKALLIO 1961 (p.41) techn. Gabe (p.616)

Mode opératoire

- Incubation : à 37°C pendant 40 minutes
- Montage : lavage à l'eau distillée

CYTOCHROME OXYDASE

PHOSPHATASE ALCALINE (B)

Méthode de Burstone (1961)

Fixation sans ou avec

Milieu d'incubation (se conserve à la température ordinaire)

Naphthol AS-CL phosphate.....	15	mg
N-N Dimethyl fomamide.....	0,25	ml
Eau distillée.....	25	ml
Tampon Tris 0,2 M pH 8,3 (9, 3).....	25	ml
Fast Red Violet LB salt.....	30	ml

Agiter et filtrer

Ref. : Enzyme Histochemistry - M.S BURSTONE (p. 275)
J. histochem. and Cytochem. 1961, 9, 146-153

Mode opératoire

- Incubation : à 25°C pendant 30 minutes
- Lavage : eau distillée

AMINOPEPTIDASE (B)

Technique de BURSTONE et FOLK (1956)

Milieu d'incubation

	L Leucyl naphthylamide.....	2	mg
	Eau distillée.....	8,2	ml
N° 17	Tampon Tris 0,2 M pH 7,1.....	2	ml
	Faster garnet GBC salt.....	6	mg

Agiter et filtrer

Ref. : BURSTONE M.S. and FOLK J.E
J. Histoch. Cytochem. 1956, 4, 217-226

Mode opératoire

- Lavage : sérum ♀ , puis eau distillée
- Incubation : à 37°C pendant 40 minutes
- Montage : milieu miscible à l'eau

β GLUCURONIDASE

Technique de SELIGMAN et Coll. (1954)

Fixation — Gabe p. 635 ; J. Histochem. 2-209 (1954) ; Lillie p. 334

Milieu d'incubation

6 bromo 2 naphthyl β D glucopyruronoside — 3 mg

Ces 3 mg sont dissous dans 0,5 ml d'alcool méthylique absolu, ajouter 2 ml de tampon de Mc ILVAINE N° 14 (Acétique-phosphate) pH 4,95 et 7,5 ml d'eau.

Incuber à 37°C pendant 3 heures

Laver à l'eau distillée pendant une minute

Coupler pendant deux minutes dans une solution de 0,1 % de :

N° 7
- diazobleue B 10 mg
- T. phosphate 0,02 M pH 7,5 à 3-5° 10 ml

Laver deux fois à l'eau distillée froide (quelques secondes)

Laver une fois à l'eau acétifiée à 0,1 % (quelques secondes).

Résultats

Activité glucuronidasique : teinte bleue

Lipides : colorés en rouge

Tampon Mac ILVAINE

pH 4,95 — 0,1 M acide citrique 19,21 g/l
0,2 M ph. dissodique 71,7 g avec 12 H_2O

25,7 d'acide citrique)
24,3 ph. dissodique) pH 4,95
50 eau)

Tampon phosphate 0,02 M

Dissodique 0,02 M : 83 ml
Monosodique 0,02 M : 17 ml — pH 7,5

Ref. : Gabe p. 635 - Lillie p. 334 - J. Histochem., 1954, 2, 209

N-ACETYL β D GLUCOSAMINIDASE

Fixation : plus ou moins

Milieu d'incubation

α Naphthyl N acétyl glucosamidine..... 2, 5 mg
1 Naphthyl - 2 acetamido - 2 deoxy D gluco pyranoside
dans 4 ml d'eau distillée.
Fast Garnet GBC 6 mg dans 0,4 ml d'eau
(ou 15 mg dans 1 ml)

filtrer et récupérer 0,4 ml pour la réaction

N° 9 Tampon citrate 0,2 M à pH 5,5..... 0, 4 ml

Mode opératoire

- Lavage : à l'eau distillée
- Incubation : à 20°C pendant deux heures
- Montage : baume neutre

HYDROLASE

ACETYL CHOLINE ESTERASE

Technique de Gerebzoff (Koelle modifié) Gabec p. 623

Fixation

Formol 10 p. 100

- Laver par deux bains — 20 minutes
- Incuber à 37°C pendant deux heures au maximum

Chiffres en = quantité x 8 = inc. sur lame

Incubation

Tampon Walpole pH 5 ; 6,2 ou 6,8 0,1 M.....	2,9 ml
Eau distillée..(15,2).....	1,9 ml
Glycocolle à 3,75 % ..(0,8).....	0,1 ml
Sulfate de cuivre 0,1 M..(0,8).....	0,1 ml
Acétyl thiocholine cupiique..(3,2).....	0,4 ml

Température : 37°C pendant deux heures maximum

Montage

- Laver à l'eau distillée une minute maximum
- Traiter cinq minutes par solution diluée de sulfure d'ammonium
- Laver à l'eau
- Monter dans un milieu imiscible à l'eau ou déshydrater, éclaircir et monter au baume.

Résultat positif : teinte noire

Le pH le plus bas : 5 - tissus riches
Le pH moyen : 6,2 - tissus moyens
Le pH le plus élevé : 6,8 - tissus pauvres

MONOAMINE - OXYDASE

Technique de Glenner and Coll., modifiée par Pearse

Milieu d'incubation

Chlorhydrate de Tryptamium.....	25 mg
Sulfate de sodium.....	4 mg
Nitro bleu de tetrazolium.....	4 mg
Tampon Sorensen 0,1 M pH 7,6.....	5 ml
Eau distillée.....	15 ml

Fixateur

Formol à 10 p. 100

Résultat

Teinte rouge, pourpre ou bleue.

Inhibiteur de la réaction : iporniazide

2 isopropylhydrazide isonicotinique

pré-incubation = 0,01 M

Ajouter à l'incubation = 0,15 ml pour 29 ml.

Méthode

- Coupe des tissus au cryostat
- Incubation : à 37°C pendant 30 à 45 minutes
- Lavage à l'eau courante pendant 10 minutes
- Fixation : au formol 10 p. 100 = 10 heures
- Montage à l'eau

DIAMINE - OXYDASE

Technique de Glenner et Coll.

Milieu d'incubation

Chlorhydrate d'histamine.....	25 mg
Sulfate de sodium.....	4 mg
Nitro bleu de tetiazolium.....	4 mg
Tampon de Sorensens 0,1 M pH 7,6.....	5 ml
Eau distillée.....	15 ml

Fixateur utilisé

Formol A0 p. 100

Résultats

Teinte rouge, pourpre ou bleue
Coloration fugace.

Inhibiteur de la réaction

Amino-guanidine

Méthode

- Coupe de tissus frais au cryostat (fragment de petite taille)
- Incubation : à 37°C pendant une heure
  dans le milieu d'incubation préalablement chauffé.
- Lavage : à l'eau courante pendant dix minutes
- Fixation : au formol 10 p. 100 pendant dix heures
- Montage à l'eau.

DONNEES METABOLIQUES ET HISTOCHIMIQUES

Notre but n'est pas d'envisager dans le détail l'ensemble du métabolisme cérébral mais plus précisément les voies du métabolisme qui sont liées à la circulation cérébrale.

1 - La Glycolyse

Classique, d'après les données animales, met en évidence un phénomène de respiration, c'est-à-dire une captation d'oxygène par le tissu cérébral (augmentée par la présence de glucose) mais elle ne résume pas la totalité du métabolisme du glucose et il convient d'ajouter la voie des pentoses et la glycogènolyse.

- En aérobie : la glycolyse se fait vers le cycle de Krebs constitué par une série de réactions en circuit fermé aux termes desquelles une molécule d'acide pyruvique se trouve intégralement dégradée en gaz carbonique et eau, cet ensemble de réactions libère des liaisons riches en énergie (ATP). Cette voie présente 85 % de la glycolyse cérébrale en temps normal.

La TPN diaphorase catalyse l'oxydation de NADP et NADPH

$NADPH_2$ ---------- NADP

Sa présence est éxigée lors du passage de l'acide pyruvique à l'acide malique. Son étude donnera une idée de l'utilisation du glucose en aérobie et de la vie d'Embden-Meyerhof.

Ensuite, l'effet hydrogène résultant du catabolisme est transféré jusqu'à l'oxygène apporté par le sang artériel pour une série de transporteurs complexes dont l'ensemble constitue la chaîne respiratoire.

La cytochrome oxydase (cyto a+ a_3) est un système enzymatique qui est capable d'oxyder par l'oxygène de l'air le cytochrome réduit, qui par un couplage des phosphorylations aux oxydations est déterminateur de la fixation de phosphate minéral et de la formation à partir d'ATP. L'étude de cette enzyme donnera une idée de l'intensité des processus d'oxydation mitochondriaux.

Ces deux fonctions biochimiques differentes associées à differentes fractions cellulaires : la glycolyse est cytoplasmique, le cycle de Krebs, la phosphorylation oxydative et les échanges d'électrons sont liés à l'activité des mitochondries.

- Par voie anaérobie : En l'absence d'oxygène, la glycolyse se poursuit vers la formation d'acide lactique par l'action de la lactico-déshydrogènase. Nettement moins génératrice d'énergie (3ATP en tout au lieu de 15)

$$\text{pyruvate} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactate} + \text{NAD}$$

Cette réaction permet malgré l'absence d'oxygène la régénération du NAD^+ indispensable, mais aboutit à l'accumulation de lactate. Cette voie devient prépondérante dans l'hypoxie tissulaire. On peut déjà noter qu'il y a couplage entre le système $NADH/NAD^+$ et le système lactate-pyruvate. La connaissance de leurs valeurs donne une image fidèle de l'état d'oxydo-réduction du tissu cérébral.

- Les voies supplémentaires ont en commun de ne commencer qu'après un premier stade qui est commun aux trois voies et qui est soit la transformation du glucose en glucose-6-phosphate sous l'influence de l'hexokinase, soit par la transformation du glycogène sous l'influence de la phosphorylase et 3 5 AMP activée entre autres par les cathécholamines.

* La première va conduire au glycogène qui sera la forme de réserve des carbohydrates dans le cerveau. Le glycogène peut par phosphorylation redonner du glucose, cette voie de mise en réserve est donc réversible.

* La voie des pentoses, de connaissance récente. Le glucose dans ce cas, est oxydé pour former le même triose-phosphate que dans la voie d'Embden-Meyerhof mais en passant par l'intermédiaire des pentoses.

$$\text{I hexose phosphate} + 6\ \text{NADP} \longrightarrow \text{I triosephosphate} + 3\ CO_2 + 6\ NADPH_2$$

Cette voie, beaucoup moins énergétique voit ses principaux intérêts dans la production de $NADPH_2$ CO enzyme spécifique de nombreuses réactions.

. synthèse de l'acide phosphoénolpyruvique
. rôle dans le fonctionnement de "la pompe à sodium"
. hydroxylation des précurseurs inactifs de l'adrénaline et de la tyrosine et maintient des groupes SH à l'état réduit
. biogénèse des acides gras
. production de radicaux en C_5 pour la synthèse des nucléotides

Ce rôle de synthèse des pentoses s'oppose au rôle énergétique de la glycolyse classique. La voie de la glycolyse est largement prépondérante dans le tissu cortical. En revanche, dans le bulbe et dans d'autres régions du cerveau, la voie des pentoses est préférentielle. BES et GERAUD G. (9). La voie des pentoses est protoplasmique, extramitochondriale.

Selon LABORIT (99), les deux voies offertes pour la dégradation du glucose correspondraient à des structures histologiques differentes : la névroglie, les astrocytes en particulier possèderaient un équipement enzymatique prépondérant dans la voie des pentoses alors que le cycle de Krebs y serait fonctionnellement peu actif (type métabolique A).Les neurones seraient richement équipés en enzymes du cycle tricarboxylique et en éléments de la chaîne des transporteurs, ils sont donc riches en mitochondries ; le shunt des pentoses serait le plus souvent absent ou peu fonctionnel (type métabolique B). Enfin, l'oligodendroglie possederait un équipement enzymatique également réparti dans les deux voies (type métabolique C).
C'est une conception séduisante, ouvrant la voie à de nombreux travaux.

2 - Les Hydrolases

Nous avons étudié les hydrolases, ce sont les enzymes qui catalysent l'hydrolyse des liaisons esters.

- Estérases phosphatases nucléotidases
- Des liaisons glycosidiques et N-glucosidiques
- Des liaisons peptidiques (protéines).

Ces enzymes hydrolytiques sont pour une partie des enzymes lysosomiales. Or, les lysosomes cérébraux auraient par rapport à ceux des autres viscères une grande résistance aux aggressions. CLENDENON et Coll. (30 bis). L'activité des hydrolases parait assez parallèle au degré de régression cellulaire, ces auteurs les étudient comme le reflet d'une dégradation cellulaire.

a) Les phosphatases (= phosphomonoestérases) également lysosomiales, rentrent dans le cadre des phosphatases. Ce sont des enzymes nucléolytiques, elles hydrolysent les groupements phosphoryls terminaux, en libérant du phosphate minéral. Elles libèrent le phosphate en agissant sur les nucléotides (3'-3' nucléotidases), (5'-5' nucléotidases), (3'-5' phosphomonoestérases non spécifiques). Elles agissent après les nucléases.

* la phosphatase alcaline : MEIER RUGE en 1966 émet l'hypothèse suivant laquelle la phosphatase alcaline est impliquée dans les mécanismes de transport du glucose ; cette activité enzymatique est présente dans les cellules endothéliales des vaisseaux. C'est une enzyme membranaire, son activité semble refléter un retour de la cellule vers un état similaire à l'état embryonnaire. Dans le tissu oedémateux, on ne trouve généralement pas de modification de cette enzyme. Certains auteurs ont dans leurs travaux interprété sa diminution comme la perte totale de la barrière sang-cerveau.

* la phosphatase acide :enzyme typique du lysosome GLUSZCZ 1968 considère la phosphatase acide comme l'indicateur le meilleur du lysosome, normalement présent dans la chromatine des neurones et à un degré moindre dans les cellules gliales présent dans les leptoméninges et les capillaires. On le retrouve en excès dans les zones nécrotiques, dans les tissus oedémateux. On l'étudie dans l'optique de la nécrose.

b) B-Glucuronidase et N-Acetyl B-Glucosaminidase. Le cerveau est particulièrement riche en lipides, 54 % de son poids. A distinguer en deux groupes : Les premiers non conjugués, acides gras et stérols, les seconds conjugués, esters lipides, phospholipides, glucolipides. On sait actuellement que dans certaines conditions expérimentales en particulier en milieu dépourvu de glucose, le tissu cérébral peut oxyder certains lipides et certaines protéines. GEIGER (51) - ROSSITER (52) - in RICHTER (143).

C'est au niveau de l'appareil de golgi que s'effectuent les synthèses de polysaccharides et de mucopolysaccharides. Les mucopolysaccharides sont en général liés à des protéines sous forme de mucoprotéines. Il apparait qu'un des rôles sans doute prépondérant des mucopolysaccharides est de maintenir une ambiance fortement chargée négativement autour des cellules parenchymateuses, donc un rôle protecteur vis à vis des agressions. Rôle du glycocalyx, revêtement extérieur de la cellule, avec ses sites antigéniques.

Parmi les glycosidases lysosomiales, la glucuronidase régit la destruction des glycoprotéines. La N-acétyl-B-glucosaminidase joue son rôle dans l'incorporation de la glucosamine dans les glycoprotéines. Or, ces dernières ont un rôle probable dans les processus de reconnaissance intercellulaire.

c) Les liaisons peptidiques. Il existe dans le cerveau un pool d'acides aminés libres entretenu par synthèse à partir du glucose. Des composés du cycle de Krebs comme l'acide cétoglutarique ou l'acide oxaloacétique peuvent provenir de la dégradation de certains acides aminés et entrer alors dans le cycle de Krebs. Or, une voie originale se trouve dans le cerveau, qui n'existe dans aucun autre organe, Il peut en effet assurer partiellement sa respiration aux dépends d'un acide aminé glutamique (70 % des acides aminés du cerveau); celui-ci est à l'origine d'une voie métabolique qui double le cycle de Krebs. Ces acides glutamique, aspartique et leurs dérivés jouent un rôle capital en assurant à plusieurs degrés l'élimination de l'ammoniaque, normalement dégagé par le métabolisme cérébral. De plus, on connaît maintenant le rôle de ces corps dans la régulation du cycle de Krebs et le rôle important de l'acide amino-butyrique comme médiateur des synapses inhibitrices centrales.

La L-aminopeptidase rentre dans le cadre de l'organisation primaire structurale des protéines et par son hydrolyse scinde le N. terminal des chaînes polypeptidiques et des acides aminés. C'est une exopeptidase. Son étude peut fournir des renseignements sur l'activité de cette voie.
Le glucose est emmagasiné et en grande partie convertie en protéines. URBA et CANNON. Les relations entre protéines et glucose sont l'élément fondamental de l'homéostasie cérébrale. La synthèse des protéines par le tissu nerveux est intense. Cette synthèse se fait à partir de l'activation des acides aminés ayant pénétré dans la cellule. Une des caractéristiques fondamentales des terminaisons synaptiques est la synthèse des protéines, des glycoprotéines en particulier. (99).

Rappelons maintenant les divers enzymes impliqués dans le métabolisme des neuromodulateurs.
* L'acétyl-cholinestérase : l'acétyl-choline existe dans toutes les parties du système nerveux central et autonome, médiateur du sympathique et du parasympathique. Sa synthèse résulte de l'activité mitochondriale, celle-ci n'apparait pas en l'absence de glucose. L'absence de méthode histochimique de détection a empêché la recherche de sa distribution neuronale dans le cerveau ; en revanche, on a pu étudier la distribution de son enzyme hydrolysant : l'acétyl-cholinestérase qui est localisée dans les membranes des synaptosomes. L'activité spécifique la plus élevée se trouve dans la fraction microsomale, dans la lumière du réticulum endoplasmique.
* La mono-amino-oxydase : présente dans le cerveau et le tissu nerveux. La mono-amino-oxydase catalyse la désamination oxydative de l'amine primaire ou secondaire en aldéhyde oxydée ensuite grâce à une aldéhyde-déshydrase en acide hydroxymandélamique. Elle existe au moins sous trois formes moléculaires differentes dans differentes aires cérébrales ; chaque isoenzyme est active sur un substrat particulier principalement dans les mitochondries du cerveau.
* La diaminoxydase : catalyse l'oxydation de l'histamine dont la plus forte concentration est trouvée dans l'hypothalamus (deux fois plus que la 5 HT). Cette enzyme est d'origine lysosomiale. Les drogues qui possèdent une activité psychotrope agissent souvent sur l'histamine cérébrale.

RESULTATS

Sur les coupes des cerveaux des souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles, les résultats sont les suivants :

On trouve une activité enzymatique très diminuée pour :

. les phosphomonoestérases alcalines : il existe une diminution très importante et diffuse,

. la cytochrome oxydase : diminution très franche de la réaction sur l'ensemble des coupes,

. N-acétyl-B-glucosaminidase : réaction négative sur l'ensemble des coupes,

. TPN diaphorase : réaction négative sur l'ensemble des coupes,

. estérases non spécifiques : réaction très faible.

Les autres réactions sont comparables à celles observées sur les coupes témoins.

Soulignons que ces résultats, appréciés qualitativement, n'ont qu'une valeur indicative.

DISCUSSION

Il est donc possible de constater des modifications enzymatiques chez les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles. Ces modifications enzymatiques ne sont pas focalisées, elles siègent sur l'ensemble des coupes quelque soit le niveau. En outre, chez ces mêmes animaux opérés, seules certaines réactions enzymatiques sont perturbées alors que les autres sont absolument superposables à celles observées chez les témoins. Il y a donc relation de cause à effet entre la ligature carotidienne partielle et ces modifications enzymatiques, celles-ci portant sur les enzymes impliquées dans les phénomènes de respiration cellulaire. A l'analyse, on voit que les enzymes mitochondriales sont particulièrement touchées. Chez les souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles, à la restriction près que les réactions ne sont pas quantitativement différentes, (ce qui est expérimentalement possible, probant, mais très rare), il semble donc que l'on puisse comme à l'ordinaire se contenter d'une réaction spécifique différente, indiquant des différences qualitatives.
On peut déduire qu'il y a une diminution importante de l'utilisation des sucres par la voie aérobie ; que ce soit à l'entrée du cycle de Krebs jusqu'aux oxydations de la chaine respiratoire. Notre étude ne nous permet pas d'envisager les utilisations préférentielles dans cette hypoxie. Il semble que dans notre modèle expérimental, les lysosomes voient également une diminution de leur activité. Les phosphatases

alcalines, enzymes de membrane, sont diminuées, ce qui serait en faveur d'une diminution des échanges sang-cerveau. Nous n'avons pas trouvé d'augmentation des phosphatases acides, ce qui parait exclure la participation d'un mécanisme nécrotique important chez les souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles.
La réaction négative de la N-acétyl-B-glucosaminidase laisse envisager une diminution de la glucosamine dans les glycoprotéines, mais nous ne sommes pas dans la situation où le cerveau privé de glucose oxyde ses glycoprotéines.
Il faut souligner que ni la MAO, ni l'acétyl-choline estérase ne sont touchées sur nos coupes, ce qui est surprenant et pourrait être remis en question en mettant en oeuvre une technique plus fine.
Les estérases non spécifiques diminuées vont dans le sens d'une dégradation cellulaire patente. Ces modifications associées à celles portant sur les enzymes impliquées dans les phénomènes de respiration cellulaire mitochondriaux, laissent à penser que la ligature carotidienne partielle a entrainé effectivement un état d'anoxie cérébrale.

IV - Etude du comportement des souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles soumises à l'action d'agents neuro-stimulants

Tentative de mise en évidence pharmacologique des troubles créés par la ligature carotidienne partielle

Nous avons vu que les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles ne présentaient pas de modifications du comportement, sauf une diminution minime de la motilité spontanée. Nous avons donc tenté de révéler les éventuels troubles engendrés par la ligature carotidienne partielle au moyen de test pharmacologiques faisant appel à des réactifs parfaitement connus, l'hypothèse du départ étant que, s'il était possible de mettre en évidence une difference d'activité entre les animaux témoins et les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles, nous pourrions considérer que ces modifications étaient dues à l'acte chirurgical. Pour ce faire, nous nous sommes adressés à des réactifs pharmacologiques particuliers :

- Oxotrémorine : Il s'agit d'un cholinergique puissant présentant d'une part des actions sur le système nerveux central (tremblements, akinésie, catatonie, potentialisation du sommeil expérimental, analgésie), d'autre part des phénomènes cholinergiques périphériques, salivation et diarrhée.

- Sulfate d'Amphétamine : Nous avons choisi ce produit car, très bien étudié chez la Souris, il présente des activités stimulantes centrales évidentes, sans apparition de phénomènes convulsifs. La richesse des tests employés et la variété des activités pharmacologiques, toutes d'origine centrale, nous permettaient d'espérer la mise en évidence de modifications entre les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles et les animaux témoins. Enfin, cette étude nous donnait la possibilité d'explorer la sphère adrénergique en opposition avec l'étude précédente faite avec l'Oxotrémorine.

L'Amphétamine étant un excitant central non convulsivant, il nous apparut souhaitable de travailler les agents convulsivants, qu'ils soient chimiques (pentétrazole, strychnine) ou physiques (électrochocs). Là encore, des modifications de réactivité entre les animaux témoins et les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles peuvent être le reflet de l'insuffisance circulatoire cérébrale artificiellement créée. Cependant, le lieu d'action de ces differents agents convulsivants doit entrer en ligne de compte dans l'analyse des résultats, la ligature carotidienne ne devant théoriquement induire d'insuffisance d'apport que dans les parties antérieures du système nerveux central.

Nous avons étudié le tremblement, la catatonie, l'akinèsie qui peuvent être considérés comme des effets centraux de l'Oxotrémorine (GEORGES et Coll. 1962 - J. LEVY et Coll. 1967) Nous avons également étudié l'action de l'Oxotrémorine sur la salivation et la diarrhée qui peuvent être considérées comme des signes d'action périphérique de l'Oxotrémorine (J. LEVY et A. MICHEL-BERT 1967)

OXOTREMORINE

METHODE

Après la ligature carotidienne partielle, des lots de vingt animaux sont constitués. En même temps, il est formé des lots de vingt animaux témoins provenant du même élevage et du même arrivage. Ces lots seront conservés dans les mêmes conditions de stabulation (température, eau de boisson, alimentation). Au minimum deux semaines après l'intervention, les animaux ainsi préparés sont utilisés pour les differents tests pharmacologiques.

Dans cette série d'expériences, nous avons étudié les differentes propriétés du picrolonate d'Oxotrémorine ; les actions propres sont évaluées selon une cotation arbitraire fixe :

- tremblement : violent, généralisé, continu (+++), violent, intermittent (++) léger, intermittent (+), absence de tremblement (0).

- catatonie (par méthode du croisement des pattes homolatérales) : croisement bilatéral prolongé (+++), bilatéral de courte durée (++), unilatéral (+), absence de croisement (0).

- akinésie : l'animal posé sur la table reste complètement immobile malgrè une sollicitation (++), l'animal posé sur la table reste complètement immobile mais répond à la sollicitation (+), l'animal se déplace normalement (0).

- salivation et diarrhée : importantes (+++), moyennes (++), faibles (+), absentes (0).

Toutes ces observations sont faites, par les mêmes expérimentateurs à la 15ème, 45ème, 75ème et 105ème minutes après l'administration de doses variées d'Oxotrémorine. L'ensemble des résultats a été traité statistiquement (test du χ 2), en étudiant la répartition de la fréquence d'apparition des signes classés selon leur intensité. Dans les graphiques, toutes les valeurs sont évaluées en pourcentage du nombre total de mesures, pour faciliter la lecture, et les indications du degré de signification statistique sont portées sur les figures. (0,05 p 0,1 ; 0,01 p 0,02 ou p 0,001).

L'analgésie a été étudiée quinze minutes après administration I.P de 0,05 mg/kg d'Oxotrémorine à l'aide de deux méthodes :

- rayon lumineux appliqué à la base de la queue (DAMOUR et SMITH 1941)
- test de la plaque chauffante (WOOLFE et MAC DONALD 1944).

La potentialisation du sommeil expérimental a été évaluée en mesurant le temps de redressement (righting reflex) d'animaux recevant 40 mg/kg I.P. de pentobarbital sodique. Dix minutes avant l'administration de l'hypnotique, les animaux témoins reçoivent 0,20 mg/20 g de NaCL 9 pour 1.000 et les opérés 0,05 mg/ kg d'Oxotrémorine par voie intra-péritonéale. Les animaux sont gardés en enceinte thermostatée (27°C) pendant toute la durée de l'expérience. L'analyse statistique a été faite à l'aide du test "t" de SUTDENT.

A - Action propre de l'Oxotrémorine

Les effets centraux et périphériques de l'Oxotrémorine (0,5 mg/kg I.P) ont été mesurés comparativement chez 90 animaux témoins et 90 animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles depuis douze jours (fig. 1).

Il faut remarquer que, chez les animaux opérés, la somme des réponses centrales (tremblement, akinésie, catatonie) est augmentée significativement à la 75ème et à la 105ème minutes, alors que les réponses périphériques (salivation et diarrhée) sont absolument identiques à celles observées chez les témoins. Il y a donc, par la

ligature carotidienne partielle, potentialisation des effets centraux de l'Oxotrémorine. L'analyse détaillée de ceux-ci montre que cette potentialisation porte sur la catatonie et l'akinésie et peu sur le tremblement (fig. 2). En effet, il existe des differences significatives à la 45ème, 75ème et 105ème minutes pour la catatonie, et à la 75ème et 105ème minutes pour l'akinésie alors que, pour les tremblements, on n'observe pas de differences significatives entre les animaux témoins et les opérés.
Afin d'éliminer la possibilité d'une action propre de l'acte chirurgical (choc opératoire, anesthésie, etc..) sur les réponses à l'Oxotrémorine, nous avons pratiqué sur deux lots témoins de quinze animaux chacun, des interventions comprenant tous les temps opératoires sauf la pose du manchon de "silastic" et la ligature. Les effets centraux et périphériques de l'Oxotrémorine (0,5 mg/kg I.P) au 12ème jour après l'intervention sont strictement superposables à ceux des témoins non opérés (fig. 1). Pour ne pas surcharger cette figure, nous n'y avons pas fait apparaitre ces résultats.

B - Influence des doses d'Oxotrémorine

Les premières études que nous avions réalisées avaient été faites à 0,5 mg/kg I.P de picrolonate d'Oxotrémorine. Nous avons recherché s'il n'était pas possible de mettre en évidence des differences plus prononcées entre animaux témoins et animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles en faisant varier les doses d'Oxotrémorine. Nous avons administré, au moment (12ème jour), dans les mêmes conditions expérimentales, les doses variées d'Oxotrémorine (0,250 - 0,375 - 0,500 - 1,00 mg/kg I.P)/ Chaque mesure a été effectuée comparativement sur des lots de vingt animaux témoins et de vingt animaux opérés.
Dès 0,250 mg/kg, une légère potentialisation des effets centraux de l'Oxotrémorine est retrouvée (fig. 3), mais les différences sont à la limite de la signification statistique ($0,05 > p > 0,01$) à la 45ème et 75ème minutes.
A 0,375 mg/kg, il existe une différence significative ($0,01 > p > 0,02$) à la 75ème minute.
A 0,500 mg/kg, les résultats sont à la limite de la significativité à la 45ème minute et nettement significatifs à la 75ème et 105ème minutes.
A 1 mg/kg, l'intensité des signes observés est telle que toute potentialisation devient impossible à mettre en évidence.

C - Etude de l'analgésie

De faibles doses d'Oxotrémorine sont réputées provoquer une analgésie chez la Souris. Cette analgésie est retrouvée chez les animaux témoins et chez les opérés mais aucune difference n'a été notée, ni avec le test de la plaque chauffante, ni avec le test de DAMOUR et SMITH (tableau 1)

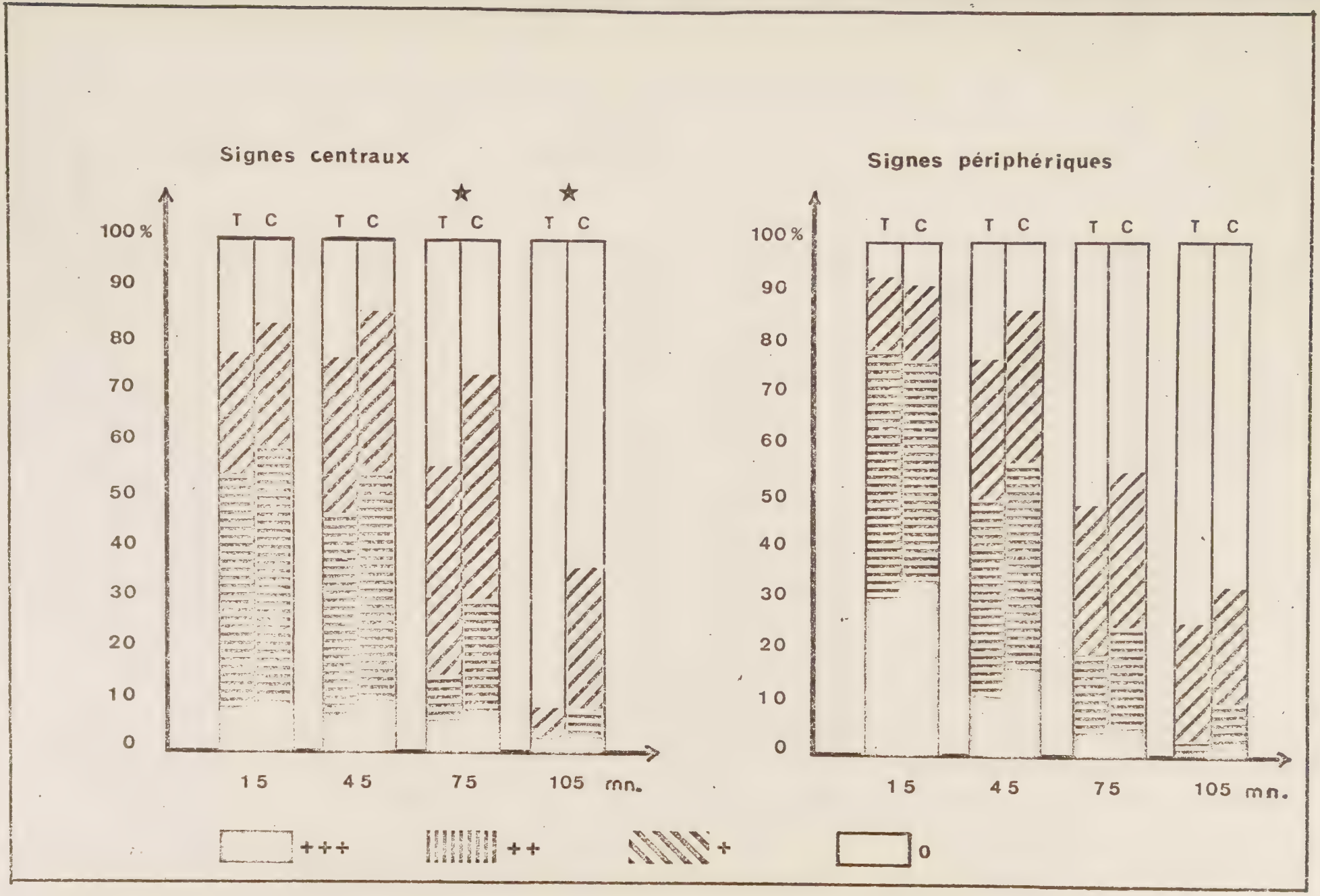

Signes centraux
Signes périphériques
100 %
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
T C
15
45
75
105 mn.
+++
++
+
0

Figure 1

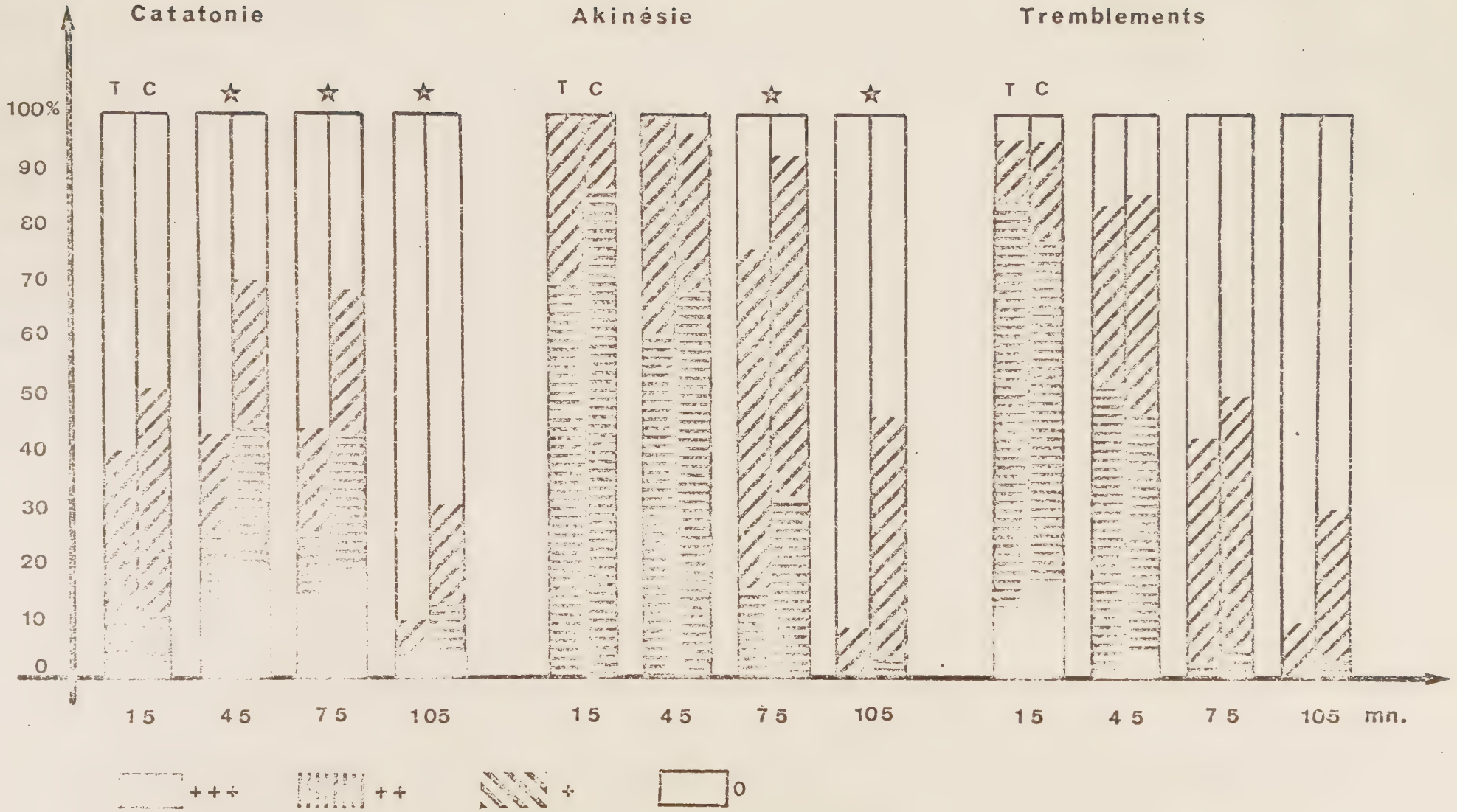

Catatonie
Akinésie
Tremblements
T C
100%
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
15
45
75
105
mn.
+++
++
+
0

Figure 2

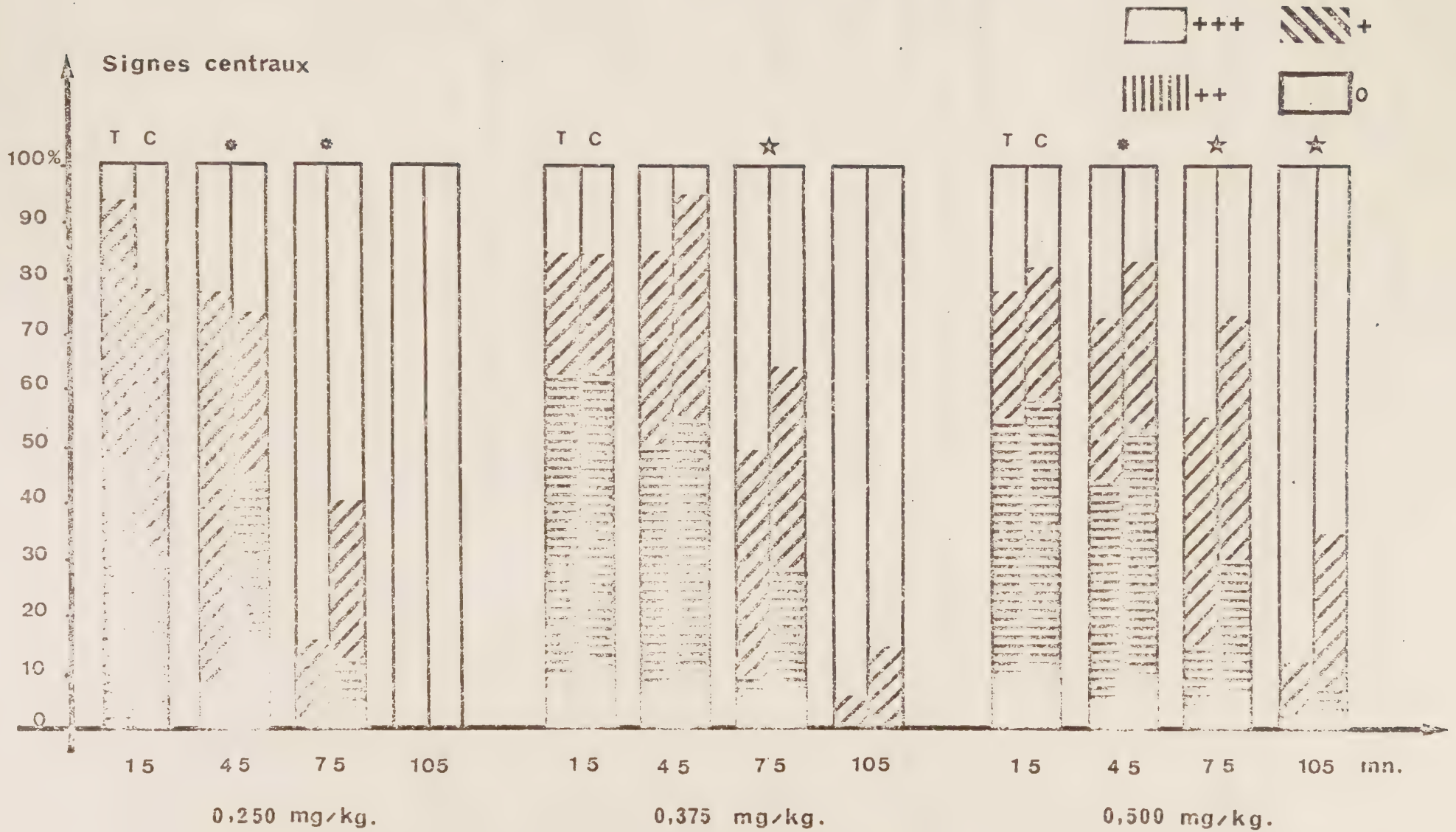

Signes centraux
+++
+
++
0
T C
100%
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
15
45
75
105
mn.
0,250 mg/kg.
0,375 mg/kg.
0,500 mg/kg.

Figure 3

Légende de la figure 1 :

Modification des effets de l'oxotrémorine (0,5 mg/kg/i.p.) par ligatures bicarotidiennes partielles chez la Souris.

En ordonnée : pourcentage du nombre total d'animaux.

Signes centraux : somme des réponses centrales : akinésie, catatonie, tremblement.

Signes périphériques : sommes des réponses périphériques : salivation, diarrhée.

T = Témoins (90)

C = Animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles (90)

Les ligatures ont été réalisées 12 jours avant les essais.

Légende de la figure 2 :

Modification des effets centraux de l'oxotrémorine (0,5 mg/kg/i.p.) par ligatures bicarotidiennes partielles chez la Souris.

En ordonnée : pourcentage du nombre total d'animaux.

T = Témoins (90)

C = Animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles (90)

Les ligatures ont été réalisées 12 jours avant les essais.

Légende de la figure 3 :

Modification des effets centraux de l'oxotrémorine à différentes doses (0,250, 0,375, 0,500 mg/kg/i.p.) sur l'ensemble des signes centraux.

En ordonnée : pourcentage du nombre total d'animaux.

Signes centraux : somme des réponses centrales = akinésie, catatonie, tremblement.

T = Témoins (90)

C = Animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles (90)

Les ligatures ont été réalisées 12 jours avant les essais.

TABLEAU I

Produit / Test	*Cl Na 9 pour 1000*		*oxotrémorine 0,05 mg/kg i.p.*	
	Témoins	*Opérés*	*Témoins*	*Opérés*
Plaque chauffante	*5,7*	*5,4*	*10,6*	*9,1*
Rayon lumineux	*7,2*	*6,7*	*17,4*	*16,6*

Effet analgésique de 0,05 mg/kg i.p. d'oxotrémorine
Comparaison entre animaux témoins et animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles.
Mesure du temps de réaction en secondes.

D - Etude de la potentialisation du sommeil expérimental

L'Oxotrémorine, à faible dose, entraine chez la Souris une potentialisation du sommeil expérimental induit par le pentobarbital sodique (tableau II). Chez les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles, nous n'avons pas retrouvé cette potentialisation.

DISCUSSION

L'ensemble de ces résultats nous montre qu'il existe, chez des souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles depuis douze jours au moins, une réactivité à l'Oxotrémorine differente de celles des témoins :

- potentialisation des effets centraux portant essentiellement sur l'akinésie et catatonie,
- absence de potentialisation du sommeil provoqué par la pentobarbital sodique.

Ces modifications ne sont pas dues à l'acte chirurgical lui-même (choc opératoire, anesthésie, cicatrice pouvant gêner la respiration ou l'alimentation). En effet, la comparaison, entre les lots opérés sans striction et les lots opérés porteurs de ligatures carotidiennes partielles, montre qu'il existe une difference significative dans l'action à l'Oxotrémorine chez ces derniers. La modification de cette action pharmacologique semble donc être secondaire de la ligature bicarotidienne. Un autre fait renforce cette constatation : la potentialisation des effets centraux de l'Oxotrémorine n'apparait pas immédiatement. Au 5ème jour après l'intervention, il n'y a aucune difference entre les animaux témoins et les animaux traités alors qu'au 12ème jour, la différence est mesurable et significative statistiquement.

Cette modification de l'action pharmacologique de l'Oxotrémorine ne porte que sur les signes centraux. Les signes périphériques ont une intensité et une évolution pratiquement identiques à celles des témoins. Cela permet d'éliminer une modification du métabolisme général de l'Oxotrémorine et de localiser au système nerveux central les répercussions de ces ligatures carotidiennes partielles.

Parmi les divers signes centraux étudiés (akinésie, catatonie, tremblement) la potentialisation porte surtout sur akinésie et catatonie. Les modifications des tremblements sont discrètes et non significatives malgrè le nombre élevée d'animaux en expérience (90 témoins - 9^0 opérés). Cette dissociation n'est cependant pas illogique car plusieurs structures nerveuses, en dehors des noyaux gris centraux, sont impliqués dans la génèse du tremblement et, notamment, les structures bulbaires,

TABLEAU II

	N	*Oxotrémorine i.p.*	Pentobarbital *i.p.*	*Temps du sommeil (mn)*	*p*
Témoins	*22*	--	*40 mg/kg*	*20,59 ± 1,5*	*<0,001*
Témoins	*22*	*0,05 mg/kg*	*40 mg/kg*	*33,50 ± 2,2*	
Opérés	*22*	--	*40 mg/kg*	*21,30 ± 1,4*	*N.S.*
Opérés	*22*	*0,05 mg/kg*	*40 mg/kg*	*21,10 ± 4,6*	

Potentialisation, par l'oxotrémorine, du sommeil provoqué par le Pentobarbital sodique .

Comparaison entre animaux témoins et animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles.

médullaires et la jonction neuromusculaire. La possible absence de lésions dans ces derniers territoires à la suite de la ligature carotidienne peut expliquer cette dissociation observée dans la potentialisation des réponses centrales à l'Oxotrémorine. Enfin, nous devons reconnaitre que nous ne pouvons expliquer, pour l'instant, l'absence de potentialisation du sommeil expérimental par l'Oxotrémorine chez les animaux opérés. Il est possible que les faibles doses employées soient moins actives chez ces animaux que chez les animaux témoins et nous essayons de préciser ce point à l'heure actuelle. Cependant, le fait que des modifications de la réactivité du système nerveux central à l'Oxotrémorine apparaissent après ligatures carotidiennes partielles, sans qu'il y ait de modifications parallèles des effets périphériques de ce réactif pharmacologique chez des animaux au comportement quasiment normal, conduit à penser qu'une perturbation fonctionnelle localisée du système nerveux central a été créée par cette intervention. Dans l'impossibilité où nous sommes de mesurer le débit cérébral, nous ne pouvons dire si les effets que nous observons sont dus à un déficit chronique dans la vascularisation des structures nerveuses impliquées ou à une lésion créée lors de l'intervention. Cependant, le fait qu'un délai minimum de douze jours soit nécessaire pour faire apparaitre cette modification des effets centraux de l'Oxotrémorine nous fait pencher pour l'hypothèse vasculaire et nous tentons, à l'heure actuelle, de résoudre ce problème.

AMPHETAMINE

A la suite des résultats obtenus avec l'Oxotrémorine, nous avons recherché si la ligature carotidienne partielle chez la Souris n'était pas capable d'entrainer des modifications de la réactivité de ces animaux à un stimulant central connu, la Sulfate d'Amphétamine.

I - Justification du choix du produit

Le sulfate d'amphétamine entraine chez la Souris des modifications comportementales nombreuses dont certaines sont faciles à mettre en évidence, notamment l'action sur la motilité spontanée et l'action noo-analeptique.

D'autre part, avec l'Oxotrémorine, nous avions exploré un domaine bio-chimique sous dépendance cholinergique. L'Amphétamine à l'inverse, nous permet d'atteindre le domaine bio-chimique adrénergique.

Nous avons choisi, comme tests pour mettre en évidence l'activité de l'Amphétamine, la mesure de l'activité spontanée de la Souris, mesurée en activographe

d'une part, et l'inhibition du sommeil provoqué chez la Souris par le Pentobarbital ou l'Hydrate deChloral, d'autre part.

II - Expérimentation

1 - Etude de la motilité spontanée chez la Souris

L'Amphétamine (sulfate de d-amphétamine) est injecté par voie intra-péritonéale, 30 minutes avant le passage en activographe (0,40 ml/20g). Afin d'éviter au maximum les erreurs pouvant provenir soit de la manipulation des animaux, soit d'une modification du comportement de groupe des animaux après administration d'Amphétamine, tous les animaux sont répartis au hasard, la veille de l'expérimantation, par lots de 5 dans des cages identiques. Ainsi, au moment de l'expérience, tous les lots se présentent dans les mêmes conditions expérimentales.

La mesure de l'activité motrice est faite par comptage (cage de DEWS). Les rélevés sont pratiqués à la 5ème, 10ème, 20ème et 30ème minutes après la mise en activographe. Les chiffres relevés à chacun de ces temps sont cumulés. On peut ainsi comparer l'activité motrice des animaux opérés et celle des animaux témoins placés strictement dans les mêmes conditions expérimentales, et ceci pour chacun des temps de l'expérimentation.

Nous avons administré différentes doses de sulfate d'amphétamine par voie intra-péritonéale : 1,5 mg, 3 mg et 5 mg/kg. L'expérience a été conduite en plusieurs temps.

A - Action du sulfate d'amphétamine à la dose de 3 mg/kg I.P.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau I. Nous voyons dans ce tableau que l'administration de sulfate d'amphétamine à cette dose, et par cette voie, entraine une légère augmentation d'activité chez les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles par rapport à l'activité manifestée par les animaux témoins. Cette difference n'est, cependant, pas statistiquement significative. Il faut remarquer que cette différence entre animaux témoins et animaux opérés apparait dès la 5ème minute et qu'elle n'augmente pas au cours des mesures suivantes.

De tels résultats, pris dans leur contexte isolé, sont évidemment très difficilement interprétables. Cependant, nous avons constaté que les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles présentaient, en l'absence de toute stimulation centrale, une activité spontanée statistiquement différente de celle des animaux témoins. On peut donc penser que cette diminution de l'activité provoquée par la ligature carotidienne peut logiquement se retrouver comme facteur minimisant les résultats obtenus avec l'amphétamine.

TABLEAU I

SULFATE DE D.AMPHETAMINE 3MG/KG -I.P.-
Mesure de l'activité chez la Souris

Activité	*5 mn*	*10 mn*	*20 mn*	*30 mn*
TEMOINS	*123 ± 6,35*	*218 ± 13,08*	*376,8 ± 25,5*	*496,3 ± 35,6*
CAROTIDES	*149,2 ± 10,1*	*263,6 ± 17,6*	*445,4 ± 29,56*	*588,6 ± 39,7*
Pourcentage	*19 %*	*18 %*	*23 %*	*19 %*

Si nous comparons les chiffres obtenus à la 5ème minute chez les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles n'ayant pas reçu d'amphétamine, et ceux d'animaux ayant reçu de l'amphétamine, nous pouvons extraire une valeur qui correspond à l'effet stimulant de l'amphétamine sur une telle préparation et la comparer à celle d'animaux témoins (tableau I bis).

Nous voyons dans ce tableau que l'augmentation d'activité motrice des animaux opérés, sous l'influence d'amphétamine, est pratiquement le double de celle retrouvée chez les animaux témoins. Il est possible de dire que, dans nos conditions expérimentales, l'administration de 3 mg/gk I.P de sulfate d'amphétamine entraine une activité stimulante plus importante chez les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles que chez des animaux normaux. Une telle constatation obtenue à une seule dose mérite, cependant, que l'on exlore les autres doses d'amphétamine.

B - Influence des variations de doses de sulfate d'amphétamine sur l'augmentation d'activité

Nous avons administré, dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, 1,5 mg et 5 mg/kg I.P de sulfate d'amphétamine à des animaux témoins et des animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles. La mesure de l'activité a été faite selon les mêmes techniques et aux mêmes temps que dans l'expérience antérieure. Les résultats sont rassemblés dans le tableau II et III.

Nous pouvons constater que dans cette expérience, déjà à 1,5 mg/kg nous rencontrons une augmentation d'activité beaucoup plus importante chez les animaux opérés que chez les animaux témoins.

A la dose de 5 mg/kg, la différence entre les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles et les animaux témoins s'atténue.

Devant ces résultats qui ont été obtenus en deux temps, nous avons pratiqué, dans des conditions expérimentales rigoureuses, une expérience en comparant en même temps les animaux sans amphétamine et les animaux recevant différentes doses d'amphétamine. Cette expérimentation a été réalisée par voie sous-cutanée. Les résultats sont consignés dans la figure 1 et nous permettent de confirmer de façon formelle les résultats précédemment.

L'interprétation de tels résultats est bien délicate car nous ne retrouvons pas, entre la dose la plus faible et la dose la plus forte, une augmentation proportionnelle de l'activité. Il semble qu'à 1,5 mg/kg par voie intra-péritonéale ou par voie sous-cutanée, on atteigne un niveau d'augmentation d'activité chez les animaux

	Activité moyenne à la 5e mn	
	Témoins	Carotides
Animaux non traités N = 217	92,4 ± 1,83	80,1 ± 1,95
Animaux traités à l'amphétamine 3 mg/kg I.P. N = 79	123 ± 6,35	149 ± 10,1
Différence entre non traités et traités.	30,6	69

Tableau I bis

TABLEAU II

Mesure de l'activité chez la Souris
Sulfate d'Amphétamine à 1,5 - 5 mg/kg - S.C. -

Sulfate d'Amphétamine		5 mn	10 mn	20 mn	30 mn
1,5 mg/kg S.C.	Témoins N = 19	125,05 ± 4,9	206,05 ± 10,9	329,73 ± 25,4	410,052 ± 35,9
	Carotides N = 19	162,57 ± 19,1	250,05 ± 21,9	368,10 ± 32,1	472,05 ± 42,4
5 mg/kg S.C.	Témoins N = 24	163,87 ± 16,9	329,79 ± 32,6	660,54 ± 75,4	892,75 ± 105,3
	Carotides N = 24	194,83 ± 52,2	389,95 ± 48,9	744,95 ± 106,6	1.019,0 ± 54,5

TABLEAU III

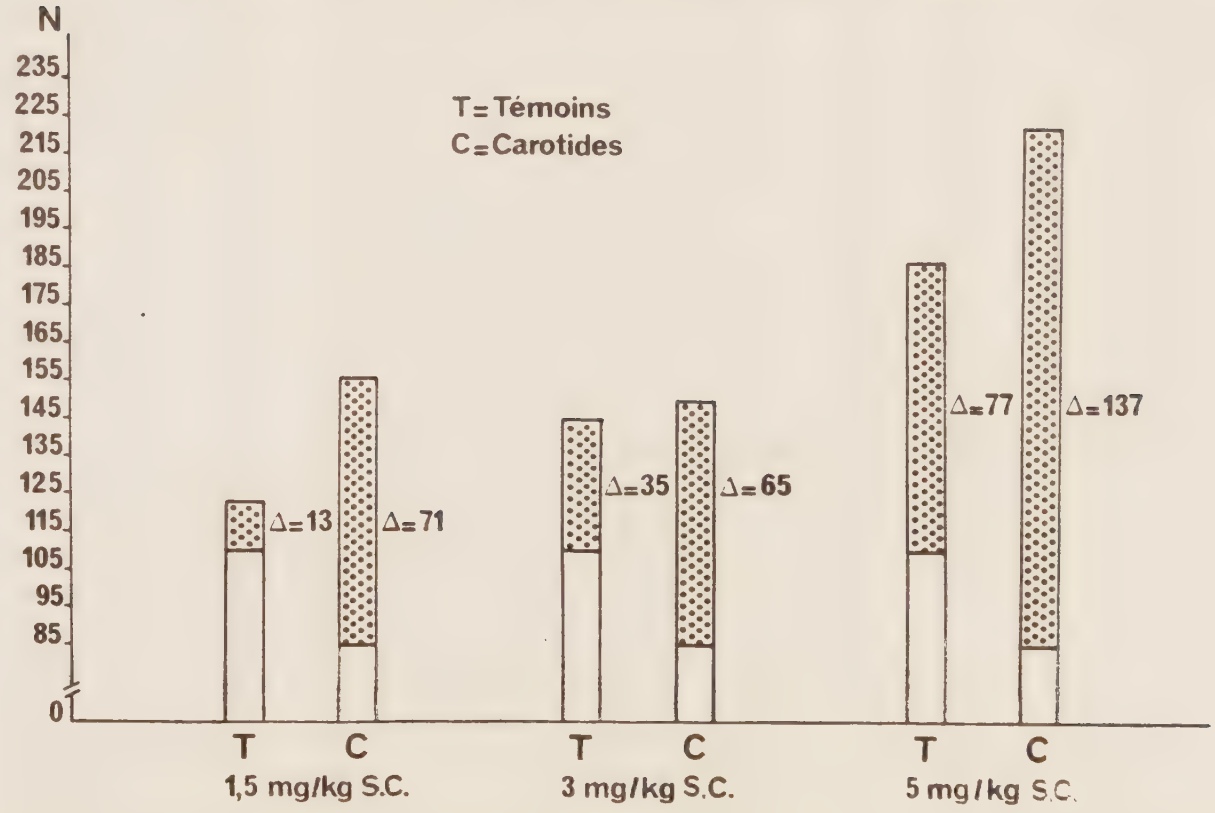
SULFATE DE D. AMPHETAMINE

Comparaison de l'activité avec des souris traitées et non traitées

ANIMAUX	Activité à la 5ème minute	
	Témoins	Carotides
NON TRAITES	92,4 + 1,83 $p < 0,001$	80,1 + 1,95 $p < 0,001$
TRAITES 1,5 mg/kg	125,05 + 4,9 $p < 0,001$ $\Delta = 32$	162,5 + 19,1 $p < 0,001$ $\Delta = 82$
TRAITES 5 mg/kg	163,8 + 16,9 $p < 0,001$ $\Delta = 71$	194,83 + 23,2 $p < 0,001$ $\Delta = 114$

SULFATE DE D-AMPHETAMINE

Activité moyenne à la 5e minute chez la souris



porteurs de ligatures carotidiennes partielles, qui est proche de l'augmentation maximale que l'on peut obtenir. Il est vraisemblable qu'en augmentant encore les doses, on obtiendrait plus facilement, chez les animaux opérés, cette inhibition de la motilité que l'on rencontre si souvent sur ce test avec de fortes doses d'amphétamine. Il n'en reste pas moins que, dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, nous pouvons dire que chez les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles, le sulfate d'amphétamine présente une activité stimulante da la motilité plus importante que chez les animaux témoins.

2 - Etude de l'action noo-analeptique de l'amphétamine sur le sommeil expérimental induit par l'hydrate de chloral ou le pentobarbital sodique

L'action noo-analeptique du sulfate d'amphétamine est bien connue et nous avons étudié les éventuelles modifications de ce pouvoir anti-sommeil qui pourrait être induit par la ligature carotidienne partielle. En effet, les résultats précédents nous ayant montré que chez les animaux opérés le sulfate d'amphétamine entrainait une augmentation de la motilité spontanée porportionnellement plus importante que celle retrouvée chez les animaux témoins, nous pouvions imaginer que sur un tel modèle expérimental, l'action noo-analeptique de l'amphétamine serait augmentée. Nous avons procédé à cette étude en utilisant deux hypnotiques : un hypnotique barbiturique, le pentobarbital sodique dont le point d'action préférentiel est réticulaire et l'hydrate de chloral dont le point d'action préférentiel est cortical.

A - Action noo-analeptique de sulfate d'amphétamine sur le sommeil induit par l'hydrate de chloral

28 à 30 jours après l'intervention, les animaux témoins et les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles reçoivent, dans les mêms conditions expérimentales, soit 1,5 mg/kg soit 3 mg/kg de sulfate d'amphétamine par voie sous-cutanée. Trente minutes après, ces animaux reçoivent par voie I.V de l'hydrate de chloral (220 mg/kg - 0,4 ml/20g) et sont placés dans une enceinte thermostatée à 27°C. L'endormissement est pratiquement immédiat et on note le temps de sommeil jugé sur la durée de la durée de la perte du réflexe de redressement. Le nombre d'animaux par lot est de 15.

L'ensemble des résultats est rassemblé dans le tableau IV. Nous pouvons constater au vue de ces résultats que le sulfate d'amphétamine, aux doses utilisées, n'a

TABLEAU IV

Sommeil provoqué à l'Hydrate de chloral chez la Souris

N	Sulfate de D.Amphétamine S.C.	Hydrate de Chloral I.V.	Temps de sommeil moyen en mn	
			Témoins	Carotides
16	O	220 mg/kg	30'15" ± 1,80	28'15" ± 2,46
29	1,5 mg/kg	220 mg/kg	24'30" ± 2,42	23'45" ± 1,8
28	3 mg/kg	220 mg/kg	17'45" ± 1,06	19' ± 1,4

présenté aucune variation de son action noo-analeptique chez les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles. Les chiffres obtenus sont pratiquement les mêmes entre les animaux témoins et les animaux opérés. Ainsi, sur ce type d'activité, il ne nous est pas possible de retrouver la modification d'activité de sulfate d'amphétamine que nous avions constatée sur la motilité spontanée.

B - Action noo-analeptique de l'amphétamine sur le sommeil induit par le pentobarbital sodique

28 à 30 jours après l'intervention, dans les mêmes conditions expérimentales des animaux témoins et des animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles reçoivent, par voie sous-cutanée, differentes doses (3 et 5 mg/kg) de sulfate d'amphétamine. Trente minutes après, ces animaux reçoivent par voie intra-péritonéale du pentobarbital sodique (50mg/kg - 0,4 ml/20 g) et sont placés dans une enceinte thermostatée à 27°C. On note le temps d'endormissement (apparition de la perte du réflexe de redressement) et le temps de sommeil (durée de la perte du réflexe). Le nombre d'animaux par lot est de 20. Aux doses où nous avons travaillé, il a été possible de mettre en évidence un effet antisommeil du sulfate d'amphétamine vis-à-vis du pentobarbital sodique. Chez les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles, les résultats sont particuliers, montrant une action antisommeil du sulfate d'amphétamine ; à plus forte dose (5 mg/kg), nous avons mis en évidence un temps de sommeil moyen expérimental induit, plus long, 28 minutes et 45 secondes pour les souris carotidiées, celui des souris témoins étant de 12 minutes et 15 secondes.

L'analyse statistique nous donne une probabilité comprise entre 0,01 et 0,001. Là encore, comme dans les études sur la motilité, nous voyons apparaitre

TABLEAU V

Sommeil provoqué au Pentobarbital sodique chez la souris

N	SULFATE de D.AMPHÉTAMINE	PENTOBARBITAL SODIQUE	TÉMOINS	CAROTÍDES
	P.O. 30' avant	IP.	temps de sommeil moyen en mn.	
20	0	50 mg./ kg.	25'34" ± 56"	27'36" ± 1'20"
				t = 1,22
20	3 mg./ kg	50 mg./kg.	15'20" ± 34"	23'23" ± 1'28"
				t = 5,04
20	5 mg./ kg.	50 mg/kg.	12'15" ± 2'20"	28'45" ± 3'10"
				t = 7,14

une difference dans l'action du sulfate d'amphétamine chez les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles.

Au total de cette étude sur l'amphétamine, en utilisant deux tests différents pour tenter de mettre en évidence des modifications de l'action d'amphétamine sous l'influence de la ligature carotidienne partielle, nous pouvons remarquer deux faits :

* l'amphétamine voit son activité sur la motricité augmenter sous l'influence de la ligature carotidienne partielle quand on la compare à l'activité des animaux témoins porteurs de la même lésion mais ne recevant pas d'amphétamine.

* l'action noo-analeptique de l'amphétamine ne se trouve pas augmentée par la ligature carotidienne partielle ; à l'inverse une très forte dose (5mg/kg) de sulfate d'amphétamine a entrainé, uniquement chez les animaux opérés, une potentialisation du sommeil expérimental induit par le pentobarbital. Il ne nous est pas possible d'expliquer un tel phénomène, mais cela signe quand même que la ligature carotidienne partielle influence, dans certains cas, l'action pharmacologique de l'amphétamine.

AGENTS CONVULSIVANTS CHIMIQUES

Nous avons retenu, pour l'étude des convulsivants chimiques, la méthode de la perfusion intraveineuse lente. Celle-ci nous permet de décrire de façon plus précise les differents stades de la crise convulsive déclenchée par l'agent pharmacologique.

Les convulsivants, en solution dans le sérum salé, sont injectés lentement par voie intraveineuse à la souris, à la vitesse de 0,5 ml par minute. La perfusion est poursuivie jusqu'à la mort. Au cas où l'animal survit, la perfusion est arrêté à la 5ème minute. La concentration des solutions est choisie de façon à pouvoir observer les differents signes d'excitation de l'animal, sans que la durée de la perfusion soit trop importante.
Les animaux sont maintenus à 28°C une demi-heure avant et pendant la durée de la perfusion. Ils sont libres de leurs mouvements, seule la queue est immobilisée pour permettre l'injection. Les bruits ou autres stimulations externes sont évités dans toute la mesure du possible. Pour chaque souris, les signes d'excitation sont notés, avec le moment de leur apparition au cours de la perfusion, ce qui permet d'établir les moyennes des doses entrainant chaque type de manifestation. Ces moyennes sont comparées statistiquement à celles des animaux témoins par la méthode de comparaison des moyennes de deux lots indépendants et application du test de STUDENT. Sont considérées comme significativement différentes, les moyennes pour lesquelles le test en "t" donne une probabilité d'erreur inférieure ou égale à 0,01.

I - Pentétrazol

Le pentétrazol est un convulsivant puissant qui entraine une succession de phénomènes parfaitement décrits et extrèmement reproductibles. La crise convulsive déclenchée serait assez assimilable à la crise du Grand Mal rencontrée chez l'homme. L'administration de ce produit en perfusion intraveineuse lente fait apparaitre une phase clonique précédant la phase tonique et s'accompagne d'une perte de conscience.

Beaucoup d'auteurs ont recherché quel était le niveau d'action de ce convulsivant chez l'animal. Certains pensent à une action prédominante au niveau cortical (PRESTON 1955), d'autres (ARDUINI et ARDUINI 1954) considèrent que la formation réticulée mésencéphalique est le siège principal des modifications neurophysiologiques provoquées par ce convulsivant.
Les raisons de la disparité de ces résultats, probablement l'utilisation de doses sub-convulsives, est un mode d'administration plus progressif du convulsivant dans les expériences d'ARDUINI et ARDUINI.

METHODE

Dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, c'est-à-dire sur les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles depuis deux semaines,

comparativement à des animaux témoins d'un même élevage et conservés dans les mêmes conditions de stabulation, nous avons pratiqué l'étude du convulsivant par la méthode des perfusions intraveineuses lentes. Le pentétrazol est injecté en solution à 5 p. 1.000 dans du sérum salé (NaCl 9 p. 1.000) 0,3 ml par minute jusqu'à :

- l'apparition des premiers signes d'excitations, cris, sursauts, puis mouvements rapides de la tête, agitation des moustaches, pilo-érection et mouvements de toilette,
- l'apparition des mouvements cloniques des membres qui s'organisent progressivement,
- la crise clonique qui est généralement brève,
- la crise tonique avec flexion et extension des membres,
- la mort qui ne se produit qu'après une seconde période clonique.

On évalue l'augmentation de la dose de pentétrazol nécessaire pour faire apparaitre les effets.

RESULTATS

L'ensemble des résultats est rassemblé dans le tableau ci-contre. Il porte sur 62 animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles et 65 animaux témoins. Nous pouvons voir qu'il n'existe pratiquement pas de difference dans l'activité des deux groupes et ceci pour chacune des étapes de la crise convulsive.

L'interprétation de ces résultats est bien délicate. Il nous faut admettre que la ligature carotidienne partielle ne modifie pas, comme on avait pu le rencontrer avec l'Oxotrémorine ou l'Amphétamine, les réponses pharmacologiques enregistrées. Cependant, les travaux d'ARDUINI et ARDUINI dont les conditions expérimentales se rapprochent des nôtres, peuvent apporter une explication. En effet, ils localisent l'action préférentielle du Pentétrazol à l'action réticulée mésencéphalique. Celle-ci ne devrait pas être touchée par la ligature carotidienne partielle, la vascularisation de cette structure étant essentiellement assurée par les artères vertébrales. Ceci, bien sûr, est une hypothèse car nous n'avons pas de description anatomique précise de la vascularisation de ces structures chez la souris.

Pentétrazol (5 ‰ _ 0,3 ml./mn.)

ANIMAUX	DOSES EN mg./kg.				
	PREMIERS SIGNES	MOUVEMENTS CLONIQUES	CRISE CLONIQUE	CRISE TONIQUE	†
TÉMOINS N = 65	38,5 ± 1,7	47,4 ± 1,8	99,1 ± 4,05	112,1 ± 4,1	151,68 ± 6,07
CAROTIDES N = 62	43,55 ± 2,16	51,61 ± 2,4	98,64 ± 3,9	109,81 ± 4,05	163,56 ± 8,1
	t = 1,8	t = 0,99	t = 0,08	t = 0,39	t = 1,19

II - Strychnine

La crise convulsive déclenchée par la perfusion intraveineuse lente de strychnine est aussi très bien décrite. Differentes expérimentations ont permis d'analyser l'action de ce convulsivant à la moelle et à la formation réticulée bulbaire. Le cortex, les noyaux antéro-médians du thalamus et hippocampe montrent un tracé actif au cours de la crise mais ne sont pas le siège d'une activité convulsive. Nous avons choisi la strychnine pour essayer d'apporter un début de réponse à l'hypothèse que nous avons émise avec le Pentétrazol.

METHODE

Dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, c'est-à-dire sur les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles depuis deux semaines, comparativement à des animaux témoins d'un même élevage et conservés dans les mêmes conditions de stabulation, nous avons pratiqué l'étude du convulsivant par la méthode des perfusions intraveineuses lentes. La strychnine est injectée en solution à 0,1 p. 1.000 en sulfate strychnine. Nous notons les différents signes qui apparaissent au cours de la perfusion.

Nous notons :

- les premières manifestations qui sont encore un sursaut et une agitation intense s'accompagnant de mouvements cloniques et de tremblements,
- la crise clonique,
- la crise en extension tonique,
- la mort qui apparait immédiatement après la phase en extension tonique.

RESULTATS

Ils portent sur 12 animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles et 12 témoins. Ils sont rassemblés dans le tableau suivant. Il n'y a aucune difference significative entre les deux groupes expérimentaux. Cette absence d'activité entre les animaux témoins et les animaux opérés nous semble, dans le cas de la Strychnine, explicable par le lieu de réaction des points situés dans le système nerveux central ; lieu d'action échappant à l'influence des ligatures carotidiennes partielles.

strychnine (0,1 ‰. 0,5 ml./mn.)

ANIMAUX	DOSES EN mg./ kg.			
	MOUVEMENTS CLONIQUES	CRISE CLONIQUE	CRISE TONIQUE	†
TÉMOINS N = 12	0,76 ± 0,073	0,89 ± 0,079	0,98 ± 0,086	1,65 ± 0,13
CAROTIDES N = 12	0,76 ± 0,059	0,96 ± 0,070	1,05 ± 0,073	1,76 ± 0,10
	t = 0,	t = 0,66	t = 0,62	t = 0,67

ELECTROCHOCS

Lors de l'étude précédente, nous avons montré qu'il n'y avait pas de difference entre les animaux témoins et les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles. L'hypothèse émise d'un point d'action préférentielle de ces convulsivants chimiques située hors du territoire vasculaire influencé par la ligature carotidienne partielle est avancée. Il faut reconnaitre aussi que la crise convulsive déclenchée est un phénomène extrèmement brutal, aboutissant toujours à la mort, mettant en jeu de façon désordonnée les structures cérébrales, et que ce modèle expérimental est peut-être trop violent pour permettre la mise en évidence de différences entre les deux groupes expérimentaux.

Nous avons pratiqué une expérimantation complèmentaire : la crise convulsive déclenchée par électrochocs pour tenter de répondre partiellement à ces deux questions. En effet, l'électrochoc déclenche une crise convulsive très brutale, parfaitement stéréotypée, probablement due à un ébranlement de toutes les structures du tronc cérébral et qui est suivie d'une phase de coma post-critique dont l'animal va sortir au bout d'un temps à peu près régulier.

METHODE

Dans les conditions expérimentales précédemment décrites, nous avons étudié l'électrochoc supramaximal obtenu par application cornéenne d'un courant électrique alternatif de 45 volts pendant 2 / 10 de seconde. Les animaux font, immédiatement après le passage du courant, une crise clonique puis une crise tonique en fléxion suivie d'une crise tonique en hyperextension. A la fin de cette crise, l'animal semble tomber dans un coma profond dont il récupèrera brusquement au bout d'un certain temps.

RESULTATS

Ils ont porté sur 78 animaux témoins et 73 animaux opérés. Nous n'avons noté aucune différence sur les crises cloniques ou toniques. Tous les animaux ont présenté le même phénomène. Par contre, la durée de la phase post-critique a été de :

119, 28 $\pm$ 3,31 s. chez les animaux témoins

244, 56 $\pm$ 21,74 s. pour les animaux opérés.

Electrochocs .

ANIMAUX	n.	PHASE POST.CRITIQUE (en secondes)	
TÉMOINS	78	119,28 ± 3,31	
		t = 5,69	Δ=125,28
CAROTIDES	73	244,56± 21,74	

Ceci représente une augmentation de 105 % de la durée de la phase post-critique chez les animaux porteurs de ligatures carotidiennes partielles. Cette différence est hautement significative ($p < 0,001$). Ce point est très particulier et nous pensons qu'il pourrait correspondre soit à une diminution des facultés de récupération de l'animal après un ébranlement massif de toutes les structures cérébrales, soit à une sensibilité plus grande de ces structures aux électrochocs avec donc, pourla même quantité d'électricité, production d'une désorganisation plus grande du fonctionnement cérébral.

De toute façon, nous sommes obligés d'admettre que quelle que soit l'hypothèse émise, l'origine de ce phénomène doit être rattaché à la ligature carotidienne partielle, seule différence existant entre les deux groupes expérimentaux.

CONCLUSION

L'hypoxie ischémique chronique a été peu explorée ; notre revue de la littérature montre cependant que son étude se heurte à deux principales difficultés :

- la preuve anatomique directe d'un déficit créé chirurgicalement chez l'animal choisi,

- la mesure, même globale, du débit cérébral chez la Souris.

Les résultats de ce travail, consacré à la mise au point d'un modèle expérimental d'hypoxie ischémique chronique, permettent d'avancer un certain nombre de conclusions.

1. Les études histochimiques cérébrales permettent de retrouver des modifications enzymatiques chez les souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles ; ce sont les enzymes mitochondriales, impliquées dans les phénomènes de respiration cellulaire, qui sont les plus perturbées, montrant ainsi la relation de cause à effet entre la ligature carotidienne et ces modifications enzymatiques, et la protection des enzymes lysosomales exclut la participation d'un mécanisme nécrotique important chez ces souris.

2. L'administration de certains stimulants centraux (amphétamine, oxotrémorine) provoque une différence d'activité entre les souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles et les témoins. Les résultats obtenus avec le sulfate d'amphétamine et le picrolonate d'oxotrémorine n'ont pas été retrouvés avec d'autres stimulants (pentétrazole, strychnine). Ceci conduit à faire intervenir dans la discussion du mécanisme de ces effets :

. le lieu préférentiel de l'agent convulsivant, et

. les modes de déclenchement de la crise convulsive.

3. Un autre type de crise convulsive a donc été étudié (électrochoc). On ne retrouve qu'une différence significative entre les deux groupes de souris dans la phase de coma post-critique (les souris porteuses de ligatures carotidiennes partielles présentant un temps de récupération double des souris témoins). Il semble que l'on doive rapporter ces résultats à l'effet de la ligature carotidienne partielle.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur LECHAT

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Président de l'Université de Paris VII

Professeur ALLIOT

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDREEV SV. DOUKUKIN AV. CHECHULIN YU.S. BUKIN MV.
"Effect of pangamic acid on heart and brain hypoxia"
Funktii pricnemie akad. SSR Inst. Biockhim. (en russe) 1965, 80-90

2 - ANTHONY L. GOLDRINE S. OLEARY J.L. SCHWARZ H.G.
"Expemimental cerebro-vascular occlusion in dog"
Arch. Neurol. 1963, 8, p. 515

3 - AUROUSSEAU M.
"Pharmacodynamie de la circulation cérébrale"
Prod. et Probl. Pharmac. 1971, 26, 7, 445-471

3 - BABCOCK R.H. NETSY MG.
bis "Respiratory and cardiovascular responses to experimental cerebral emboly"
AM.A Archi. Neurol. 1960, 2, 556-559

4 - BARTHO D.
"Experimental brain hypoxia" - 1971

5 - BATSON OV.
"Anatomical problems concerned in the study of cerebral blood flow"
Fed. Proc. 1944, 3, 139-144

6 - BATTISTINI N. CASACCHIA M. BARTOLINI A. FIESCHI G.
"Effects of hyperventilation on focal brain damage follwing middle cerebral artery occlusion"
Cerebral blood flow intern. Symp. Mainz april. 1969, 10-12
BROOK M. FIESCHI C. INGVAR DH. LASSEN NA. SHURMANN K.
Ed. Berlin Springerverlag 1969, p. 249

7 - BAYLISS W.M.
"On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure"
J. Physiol. 1902, 28, p. 220

8 - BERKALOFF A. BOURGUET J. FAVARI P. GUINNEBAULT YM.
"Biologie et physiologie cellulaire" tome II
"La cellule" tome I DURAND M. FAVARD P.
Ed. HERMANN, Paris collection méthodes 1973

9 - BES A. GERAUD G.
"Circulation cérébrale"physiologie
Ed. SANDOZ 1974

- BES A. GERAUD G.
"Circulation cérébrale" physiologie
Ed. SANDOZ 1974, p. 36
- BETZ E. WULLENWEBER R.
"Fortlaufende registierung der lokalen Gehirn Dürchblutung mit Warme Leitsonder am Menschen"
Khn. Wsch. 1962, 40, p. 1056
- BOISSIER JR.
"Méthodes d'études pharmacologiques des substances dites tranquilisantes"
Thérapie 1958, 13, 1074-1118
- BOISSIER JR. SIMON P.
"La réaction d'exploration chez la souris"
Thérapie 1962, 17, 1225-1232
- BOISSIER JR. SIMON P.
"Dissociation de deux composantes dans le comportement d'investigation de la souris"
Arch. Int. Pharmacodyn. 1964, 147, 372-387
- BOISSIER JR. SIMON P. LWOFF JM. GIUDICELLI JF.
"Modification de l'épreuve de l'évasion, application à l'étude des substances psychotropes"
Thérapie 1965, 20, 837-866
- BOISSIER JR. SIMON P.
"Utilisation d'une réaction particulière de la souris, méthode de la planche à trous pour l'étude des médicaments psychotropes"
Thérapie 1964, 19, 571-589
- BOISSIER JR. SIMON P.
"Etude pharmacologique prévisionnelle d'une substance psychotrope"
Thérapie 1966, 21, 799-818
- BOTS GT. AM.
"Enzyme hostopathology of primary tumors of human vervous system in relation to the accompanying tissue reaction"
VIe congrès international de neuropathologie Paris - Masson 1970, 497-511
- BOUCKAERT JJ. HEYMANS C.
"On the reflex regulation of the cerebral blood flow and the carebral vasomotor tone"
J. Physiol. Londres 1935, 84, 367-380
- BOUCKAERT JJ. JOURDAN F.
J. Physiol. Londres 1949, 41, p. 69 A

- BOULANGER J.J. JOURDAN F.
"Biochimie médicale"
Ed. Masson 1972, fasc. 3
- BOYD RJ. CONNOLLY JE.
"Tolerance of anoxia of the dogs brain at various temperature"
Surg. Forum 1961, 12, 408-410
- BROCKMAN JL. JUDE JR.
"The tolerance of the dog brain to total arrest of circulation"
Bull. Joh,s Hopk. Hosp. 1960, 106, 74-80
- BROWN ALWYN WINES BRIERLEY JB.
"Nature and time course of anoxic ischemic cell change in the rat brain optical and electron microscope study"
Brain Hypoxia Proc. Int. Symp. 1970, 49-60
- CALHOUN C.L. MOTTAZ J.M
"Capillary bed of the rat cerebral cortex and structure in experimental cerebral infarction"
Arch. Neur. Chicago 1966, 15, 320-328
- CAMPBELL AC.
"The vascular architecture of the cat's brain"
Resp. Nerv. Ment. Dis. 1937, 17, 719-725
- CAPON A.
"Discussion du rapport de Zülch sur la physiopathologie des troubles vasculaires médullaires"
Rev. Neurol. 1962, 106, 659-663
- CAPON A. CELLMPOEL H. LENAERS A. MARTIN PH.
"Methodology of cerebral blood flow measurement progress in brain research"
Cerebral Blood Flow 1971, 44-51
- CARLTON P.L.
"Potentiation of the behavioural effects of amphetamine by imipramine"
Psychopharmacol. 1961, 2, 364-367
- CHARLES G. LORMENDY A. DOUGLAS BENDER
"Experimental modification of the chemistry an biology of the aging process"
J. Of. Pharmaceutical Science Fev. 1971, 60 nº 2, 167-179
- CITONE G. PISTOLESE G.R. PASTORE E. SEMPREBENE L. DE LEO G. AGNOLI A. FIESCHI C. LULLOTTA C. PRENCIPE M. FIORANI P.
"Prevention of cerebral ischemia due to clamping of the carotid : effect of hypercapnia and of hypertension on cerebral blood flow during carotid endarterectomy"
SURGERY in Italy 1971, I nº 3

- CLENDENON N. KOMATSU T. ALLEN N. GORDON W
"Experimental alterations of the bound state of cerebral lysosomal enzymes"
Neurology 1971, 21, 103-110

- COHEN
"Biochemestry, ultrastructure and physiology of cerebral anoxia, hypoxia and ischémia"
Monog. Neur. Sci. Ed. Cohen 2

- CONNAY EJ.
"Nature and significance of concentrations relations of potassium and sodium ions in skeletal muscle"
Physiol. Rev. 1957, 37-84

- DEBIDADJIJ. VARAJIC N. DEKLEVA N. ELCIC S. STEFANOVIC M. DAVIDOVIC J. MARISA VESEVIC T.
"The effect of severs hypoxia in the decompression chamber on the cathecholamines content of the hypothalamus in the cat experientia"
Funktsii princnemie
Akad. SSR Inst. Biockhim. (en russe) 1965, 21, 153

- DENNY-BROWN D.E
"Recurrent cerebro-vascular episodes"
A. M. A. Arch. Neurol. 1960, 2, 194

- DUMKE PR. SCHMIDT C.F
"Quantitative measurements of C.B.F in the macaque monkey"
Amer. J. Physiol. 1942, 138, 421-423

- EKLOF B. SCHWARTZ S.I
"Effects of critical stensis of the carotid artery and compromised cephalic blood flow on cerebral circulation of the baboon"
Arch. Surg. 1969, 99, 695-701

- EKLOF B. SCHWARTZ S.I.
"Effects of subcalvian steal and compromised cephalic blood flow on cerebral circulation"
Surgery 1970, 68, 431-441

- EKLOF B. SIESJO B.K.
"The effect of bilateral carotid artery ligation upon the blood flow and the energy state of the rat brain"
Acta Physiol. Scand. 1972, 86, 155-165

- FEINDEL W. YAMAMOTO YL. HODGE GP.
"Intracarotide fluoresceine angiographya new method for examination of the epicerebral circulation in man"
Can. Med Assoc. J. 1967, 96, 1-7

9 - FIELD EJ. GRAYSON J. ROGERS AF.
"Observations of the blood flow in the spinal cord of the rabbit"
J. Physiol. 1951, 114, 56-70

9 - FIESCHI C. et Coll.
s "Relations hips between cerebral transit time of non diffusible indicators and cerebral blood flow. A comparative study with Krypton 85 and radio-albumin"
Experientia (Bases) 1966, 22, 271-277

0 - FISHBERG AM. FRIEDFELD A. HOFFMAN I. STOLLER ER. FISHBERG EH.
"Beta hyperglobulinemia produced by cholesterol feeding in rabbit"
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950, 75, 301

- FOG M.
"Relation of pial arteries to epinephrine by direct application and intra veinous injection"
Arch. Neurol. Psychiat. 1939, 41, 109-115

2 - FOLBERGROVA J. LOWRY OH. PASSONEAU JV.
"Changes in metabolites of the energy reserves in individual layers of mouse cerebral cortex and subjacent white matter during ischemia and an esthesia"
J. Neurochem. 1970, 17, 1153-1162

3 - FORBES HS.
"Physiological regulation of cerebral circulation"
Arch. Neurol. Psychiat. 1940, 43, 804-809

4 - FREYGANG WH. SOKOLOFF L.
"Measurement of regional cerebral circulation"
Advances in biological and medical physics.
NEW YORK, TOBIAS and LAWRENCE, Acad. Press. 1958, p. 263

5 - FRIEDE RL.
"Topographie brain chemistry"
Academic Press NEW YORK an LONDON 1966

5 - FUMAGALLI B. CASELLA C. NOLIS.
"Il comportemento del circolo cerebrale nel gatto nel coniglio studiato con metodo thermoelecttrico"
Boll. Soc. Med. Chir. Pavia 1957, 71, 3-27

- GAYEVSKAYA MS.
"Glucose and lactic acid in brain tissue in relation to disappearance and reweval of vital fonctions of organism
Arch. Pathol. (en russe) 1951, 13, p. 34

48 - GAYEVSKAYA MS.
"Biochemistry of the brain in dying of and resuscitation of organism"
Med. Giz. Moscow (en russe) 1963

49 - GEIGER A.
"Metabolisme of the nervous system"
Ed. D. Richter pergamon Press. LONDON 1957

50 - GEIGER A.
"Correlation of brain metabolism an function by use of a brain perfusion met hod in situ"
Physiol. Rev. 1958, 38, p. 1

51 - GEIGER A. HORVATH N. KOWAKITA Y.
"The incorporation of C^{14} derived from glucose into the porteins of brain cortex at rest and during activity"
J. Neurochem. 1960, 5, p. 311

52 - GEIGER A. KOWAKITA Y. BARKUL'S SS.
"Major pathways of glucose utilisation in the brain perfusion experiments in vivo an situ"
J. Neurochem. 1960, 5, p. 323

53 - GEIGER A. MAGNES J.
"The isolation of the cerebral circulation and the perfusion of the brain in the living cat"
Amer. D. Physiol. 1947, 149, p. 517

54 - GEIGER A. MAGNES J. GEIGER JS.
"Survival of perfused cats brain in absence of glucose"
Nature Lond. 1952, 170, p. 754

55 - GENERALOV VI.
"The action of cystamine and of some of its derivatives on animals in acute hypoxia and over loads"
Farmacol. Toksikol. 1968, 31, 103-107

56 - GIBBS FA.
"A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle"
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1933, 31, 141-146

57 - GOLDSTEIN A.JI. WELLS BA. KEATS AS.
"Increased tolerance cerebral anoxia by pentobarbital"
Arch. Int. Pharmacodyn. 1966, 161, 138-143

8 - GRANHOLM L. SIESJO BK.
"The effect of combined respiratory and ono respiratory alkalosis on energy metabolites and acid base parameters in the rat brain"
Acta Physiol. Scand. 1971, 81, 307-314

9 - GRAYSON J.
"Internal calorimmtry in the determination of thermal conductivity and blood flow"
J. Physiol. 1952, 118, 54-72

0 - GREEN HD. DENISON AB.
"Absence of vasomotor response to epinephrine and arterenol in an isolated intracranial circulation"
Circ. Res. 1956, 44, 565-573

1 - GROMOVA K.G. KURDICKAYA T.E. PETROV I.R. SHAPOT V.S.
"Metabolism of labile phosphorus compounds in brain in its anemia in conditions of protective inhibition"
Biockhimiya (en russe) 1952, 17, p. 13

2 - HAINING JL. et Coll.
"Local cerebral blood flow in young an old rats during hypoxia and hypercapnia"
Amer. Journ. Physiol. Apr. 70, 218, 1020-1024

3 - HARPER HA.
"Précis de biochimie"
Ed. Armand Colin 1960

4 - HARVEY J. RASMUSSEN T.H.
"Occlusion of the middle cerebral artery ; an experimental study"
A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 1951, 66, p. 20

5 - HEIMSTRA WN. MAC DONALD A.
"Social influence on the response to drugs"(response to amphetamine sulfate as a function of age)
Psychopharmacologica 1962, 3, 212-218

6 - HENDERSON A.R.
"Biochemistry of hypoxia : currents concepts I. An introduction to biochemical pathways an their control"
Brit. J. Anaesth. 1969, 41, 245-250

7 - HERRMANN H. CIER JF.
"Précis de Physiologie"
Ed. Masson 1969 - Paris-tome 1

58 - HILLS CP. SPECTOR RG.
"Anoxia and cerebral water content in adult rat"
Nature Lond. 1963, 199-393

59 - HORESSI J.
"Plasma proteins"
State Publ. House of Healt PRAGUE 1956

70 - HOSSMAN K.A. SATO K.
"The effect of ischemia on sensorimotor cortex of the cat"
Z. Neurol. 1970, 198, 33-45

71 - HUDGINS W.R. GARCIA JH.
"Transorbital approach to the middle cerebral artery of the squirel monkey ; a technique for experimental cerebral infarction applicable to ultra-structural studies"
Monogr. Neurol. Sci. 1970, I, 107-111

72 - HUGON N.
"Aspects méthodologiques de la pharmacologie de l'hypoxie au niveau du système nerveux central"
Thèse PARIS 1970

73 - HURWITZ BS. WOLFSON SK.
"Brain lactate in anoxia and hypothermia relation to brain viability"
Exp. Neurol. 1969, 23, 426-434

74 - IBRAHIM MZM. PASCOE E. ALAM S. MIQUEL J.
"Glycogene and phosphorylase activity in rat brain during recevery from several forms of hypoxia"
Amer. J. Path. 1970, 60, 403-415

75 - INGVAR DS. LASSEN N.A.
"Methods for cerebral blood flow measurements in man"
Brit. J. Anaesth. 1965, 37, p. 216

76 - INGVAR DH. SODERBERG U.
"A new method for measuring cerebral blood flow in relation to E.E.G"
Clin. Neurophysiol. 1956, 8, 403-412

77 - INGVAR DH. SODERBERG U.
"Cortical blood flow related to E.E.G patterns evoked by stimulation of the brain stem"
Acta Physiol. Scand. 1958, 42, 130-143

78 - JENKNER F. L.
"Rheoencephalography : present status cerebral circulation"
Progr. Brain Res. 1962, 30, p. 127

79 - JILEK L.
"Response of organism to brain ischemia during on to genosis. Contribution to researchof changes of brain metabolism in carotid artery ligature during ontogenesis"
Sbor. Lek. (en tchéque) 1958, 60, p. 242

80 - JILEK L.
"Stagnant brain hypoxia and anoxia during ontogenesis"
Stade Publ. House of health (en tchéque) PRAGUE 1966

81 - JILEK L. TROJAN S.
"Development of the resistance to general stagnant anoxia, hypoxia in dogs"
Physiol. Bohemoslov. 1966, 15, 62-67

82 - JULOU L. COURVOISIER S.
"Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de N-méthyl pipéridyl (2') 2-éthyl-3-indol (7065) RP.
C. R. Soc. Biol. 1957, 151, 864-868

83 - KAASIK HE. NILSON L. SIESJO BK.
"The effect of asphtxia upon lactate, pyruvate and bicarbonate concentrations of brain tissue concentrations of phosphocreatine and adenosine nucleotides in anesthetized rats"
Acta Physiol. Scand 1970, 78, 433-447

84 - KEMPISKY W.H.
"Steady potential gradients in experimental vascular occlusion"
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1954, 4, p. 375

85 - KETY SS. SCHMIDT CF.
"The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentration"
Amer. J. Physiol. 1945, 143, 53-57

86 - KETY SS. SCHMIDT CF.
"The effects of altered arterial tension of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consomption cardiac output and blood pressure of normal young men"
J. Clin. Invest. 1946, 25, 107-119

87 - KETY SS. SCHMIDT CF.
"The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man. Theory, procedure and normal values"
J. Clin. Invest. 1948, 27, 376-382

88 - KLEIHUES P. HOSSMANN K.A.
"Protein synthesis in the cat brain after prolonged cerebral ischemia"
Brain Res. 1971, 35 (2) 409-418

89 - KONTOS H.A. GOLDIN D. RICHARDSON DW. PATTERSON JU. RICHMOND VA.
"Effect of dipyridamol on vasodilatator response to ischemia hypoxia ATP and AMP"
Amer. J. Physiol. 1968, 214, 107-114

90 - KOPP N.
"Contribution à l'étude de l'histoenzymologie des tumeurs du système nerveux central"
Thèse LYON 1972

91 - KORMEWDY CH. DOUGLAS. BENDER
"Experimental modification of the chemistry and biology of the aging process"
J. of Pharm. Sciences Feb. 1971, 60 n° 2

92 - KORNEK P. I.
"Circulatory adaptation in hypoxia"
Physiol. Rev. 1959, 39, p. 687

93 - KOSOV D.P. SCHWARZ H.P. and MARMOLIJO A.
"Lipid biosynthesis in anoxic ischemic rat brain"
J. Neurochem. 1966, 13, 1139-1142

94 - KOVACH A. FONYO A. VITTAY T. POGATSA G.
"Oxygen and glucose consomption and hexokinase activity in vitro of brain tissue of rats in traumatic schock"
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung 1957, 11, p. 173

95 - KOVACH A. FONYO A. KOVACH E.
"Cerebral phosphate metabolism in traumatic schock"
Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 1959, 16, p. 157

96 - KRAL V.A.
"Localised cerebral ischemia"
J. of Gerontology 17, p. 464

97 - KUHLMAN K. ODUAH M. COPER H.
"Uber die wirkung von barbituraten bei ratten verschiedenen alters"
Naunym. Schmiedebergs. Arch. Pharmak. 1969, 265-310

98 - LABORIT H.
"Rapport cerveau anesthésiologie"
XVIè congrès national d'anesthésiologie réanimation PARIS-VERSAILLES
1966 Annales de l'anesthésiologie française 1966, 7, 199-359

99 - LABORIT H.
"Les comportements" Biologie - Physiologie - Pharmacologie.
Ed. Masson 1973

100 - LASSEN NA.
"Cerebral blood flow and oxygen consumption in man"
Physiol. Rev. 1959, 39, 183-238

101 - LASSEN NA.
"Brain extra cellulaire pH. The main factor controlling cerebral blood flow"
J. Clin. Lab. Invest. Scand. 1968, 22, 247-251

102 - LAZORTHES G.
"Vascularisation et circulation cerebrales"
Ed. Masson PARIS 1961, p. 323

103 - LEPAGE GM.
"Biological energy transformation during schock as shown by tissue analyses"
Amer. J. Physiol. 1946, 146-267

104 - LEVINE S.
"Anoxic encephalopathy in rats"
Amer. J. Path. 1960, 36, 1-17

105 - LEVINE S. KLEIN M.
"Ischemic infarction and swelling in the rat brain"
Arch. Path. 1960, 69, 544-553

106 - LEVINE S. PAYAN H.
"Effects of ischemia and other procedures on the brain and retina of the gerbil"
Exp. Neurol. 1966, 16, 255-262

107 - LEVINE S. SOHN D.
"Cerebral ischemia in infant and adult gerbils relation to incomplete circule of Willis"
Arch. Path. 1969, 87, 315-317

08 - LINZELLJ JL.
"Internal calorimetry in the measurement of blood flow with heated thermocouples"
J. Physiol. 1953, 121, 390-402

09 - LORENTE DE NO R.
"Ein betrag zur Kenntnis der Gefass Verteilung in der Hirn rinde"
J. Psych. Neur. 1927, 35, 19-24

10 - LOWRY OH. PASSONEAU JV.
"The relationship between substrates and enzymes of glycolysis en brain"
J. Biol. Chem. 1964, 239, 31-42

11 - LOWRY OH. PASSONEAU JV. HASSELBERGER FX. SCHULZ DW.
"Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathways in brain"
J. Biol. Chem. 1964, 239, 18-30

12 - LYUBOMYDROFF A.P.
"Uber die Entwicklung der Kollateralen Bahnen nach unterBindung der Aa Carotides und Aa Vertebrales am Habe des Hundes
Z. Anat. Entwicklungs Gesch. 1929, 91, p. 452

13 - MAC DONALD M. SPECTOR R.G.
"The influence of anoxia on respiratory enzymes in rat brain"
Brit. J. Exp. Path. 1963, 44, 251-254

14 - MC DOUGAL DB. HOLOWACH JC. J.HOWE MC. JONES EM. THOMAS CA.
"The effects of anoxia upon energy sources and selected metabolic intermediat es in the brain of fish, frog and turtle.
J. Neurochem. 1968, 15, 577-588

15 - MC. DOWALL DG.
"Biochemestry of hypoxia ; currents concepts. II. Biochemical derangements associated with hypoxia and their mesurement".
Brit. J. Anaesth. 1969, 41, 251-256

16 - MAC MILLAN V. SIESJO BK.
"Brain energy metabolism in hypoxemia"
J. Clin. Lab. in vest. Scand. 1972, 30 (2) 127-136

17 - MASPES PE. MAROSSERO F. GEUNA E. AYALA G.F.
3experimental observations of the neurodynamic of occlusion of the common carotid artery in the neck"
Neurochirurgie 1959, 5, p. 401

18 - MEYER J.S.
"Localised changes in properties of the blood and effects of anticoagulant drugs in experimental cerebral infarction"
Eng. J. Med. 1958, 258, p. 151

19 - MEYER J.S.
"Circulatory changes following occlusion of the middle cerebral artery and their relation to function"
J. Neurosurg. 1958, 15, p. 653

20 - MEYER J.S. GOTOH F.
"Interaction of cerebral hemodynamics and metabolism"
Neurology 1961, 11, p. 46

21 - MEYER J.S. GOTOH F.
"Continous recording of cerebral metabolism internal jugular flow and E.E.G in man"
Trans. Am. Neurol. Ass. 1964, 89-151

22 - MEYER J.S. GOTOH F. EBIHARA S. TOMITA M.
"The effect of anoxia on cerebral metabolism and electrolytes in man"
Neurology Minneap. 1965, 15, 892-901

23 - MEYER J. S. GOTOH F. TAZAKI Y. HAMGUCHI K. ISHIKAWA S. NOUAILHAT T. SYMON L.
"Regional cerebral blood flow and metabolism in vivo"
Arch. Neurol. 1962, 7, p. 560

24 - MEYER J.S. ISHIKAWA S. LEE TK.
"Electromagnetic measurement of internal jugular venous flow in the monkey"
J. Neurosurg. 1964, 21, 524-539

25 - MEYER J.S. KANDA T. SHINOHARA Y. FUKUUCHI Y.
"Effects of anoxia on cerebrospinal fluid sodium and potassium concentrations"
Neurology Minneap. 1971, 21, 889-895

26 - MILLER JR. MYERS RE.
"Neurological effects of systemic circulation arrest in the monkey"
Neurologu Minneap. 1970, 20, 715-724

27 - MOLNAR L. CSANAKY A.
"Méthode pour l'enregistrement synchrone du débit du sang et de l'activité éléctrique du cerveau"
C.R. Soc. Biol. 1961, 155, 2269-2272

28 - MONRO A. KELLIE
"Observations on the structure and function of the nervous system"
EDINBURGH 1783

29 - MUELLER K. HEINRICH I. KLINGER W.
"Mechanism of enzyme induction, elimination of barbital in rat of different ages"
Acta Biol. Med. Ger. 1971, 4, 691-6

30 - MULLER D.
"Age dependence of the actions of sympathomimetics upon the gas metabolism of rats"
Acta Biol. Med. German. 1969, 23, 819-829

31 - NEISOW N. GEUHORN N.
"The action of autonomic drugs on normal persons and neuropsychiatric patients. Role of age"
Psychosomatic medecine 1957, 6, 486-491

32 - ODUAH M.
"Die Effectivität und Wirkungsdauer von Thiopental beim Menschen in Abhangish keit vom Alter"
Der Anesthesist 1969, 18, 308-310

33 - OTOMO E. MICHAELIS M.
"Penetration of radioactive phosphorus into normal and shocked rats brain"
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960,104-259

34 - OZAWA K. SETA K. ARAKI H. HANDA H.
"The effect of ischemia on mitochondrial metabolism"
J. Biochem. 1967, 61, 512-514

35 - PASSONEAU JV. LOWRY OH.
"Metabolite flux in single neurons during ischemia and anesthesia"
Recent Adva. Quant. Histo. Cytochem. Proc. Int. Conf. 1970, 198-212

35 - PENRY J.K. NETSY M.G.
is "Experimental embolie occlusion of a single lepto-meningeal artery"
Arch. Neurol. 1960, 3, 319-400

36 - PERCEVA M.H.
"Ammonia and glutamine contents in nerve tissue in anaemia following carotid arteries ligatures"
Pyull. Eksp. Biol. Med. 1958, 7, p. 63

37 - PETSIK LA. PASHCHENKO AE. MIGUNOV LA. KHOROLETS VI. KODERGAN UM. TURYANITO IM. UZHGOROD (USSR)
Gifertonicheskaya Boleznacroskler Koronarugyanedosta Tochnost
1972 n° 4, 172-186

38 - PIERCE E.C. LAMBERTSEN CJ. STRONG M.J. ALEXANDER SC. STEELE D.
"Blood pCO_2 and brain oxygenation at reduced ambient pressure"
J. Appl. Physiol. 1962, 17, 899-908

39 - PLUM F. POSNER JB. and ALWORD EC.
"Edema and necrosis in experimental cerebral infarction"
Arch. Neurol. CHICAGO 1963, 9, 563-570

40 - PORTNOY HD. THOMAS LM. GURDJAN ES.
"The effects of respiratory gases and hemorrage on cerebral cations"
Neurology Minneap. 1964, 14, 324-337

41 - POUMET J.J.
"Physiologie de la circulation cérébrale"
LYON Médical Avril 1969, 15

42 - RALSTON B. RASMUSSEN T. KENNEDY T.
"Occlusion of the middle cerebral artery under normotension and anemically induced hypotension"
J. Neurosurg. 1955, 12, p. 26

43 - REIVICH M. JAHYLE J. SOKOLOFF M. KETY SS.
"Measurement of CBF with antipyrine C_{14} in awake cats"
J. Appl. Physiol. 1969, 27, 296-300

43 - RICHTER D.
is "Comparative neurochimistry"
Proc. Inter. Neurochem. Symp. LONDON Pergamon Press. 1964

44 - RISER M.
"La circulation cérébrale"
Revue Neurologique 65, 1061-1936

44 - ROBIN E.D. LOWLER F. WHALEY R.D. CRUMP CH.
is "Cerebral hemodynamics of experimental cerebral embolisation"
Circ. Res. 1959, 7, 771-778

45 - ROSOMOFF H.L.
"Hypothermia and cerebral vascular lesions. An experimental interruption of the middle cerebral artery during hypothermia"
J. Neurosurg. 1956, 8, p. 332

46 - SAGAWA K. GUYTONA C.
"Pressure flow relation ship in isolated canine cerebral circulation"
Amer. J. Physiol. 1961, 200, 711-714

46 -SCHEINBERG PI. BLACKBURN I. SASCAW M. RICH M. BAUM G.
is "Cerebral circulation and metabolism in pulmonary emphysema and fibrosis with observations on the effects of mild exercice"
J. Clini. Invest. 1953, 32, 728-729

47 - SCHMIDT CF. HENDRIX JP.
"The action of chemical substances on cerebral blood vessels"
REs. Pub. Ass. Nerv. Ment. Dis. 1934, 18, 241-253

48 - SCHMIDT CF.
"Rhe intrinsic regulation of the circulation in the hypothalamus of the cat"
Amer. J. Physiol. 1944, 110, 137-152

48 - SCHMIDT H.W
"Uber Embolien in den ArterienKreisen der Pia-Mater"
Z. Ges. Exp. Med. 1955, 125, 401-412

49 - SHIBATAS. HATTORI K. SAKCRAI I. MORI. FUSIWARA
"Adrenergic inervation and cocaïne induced potentiation of adrenergis responses of aortic strips from young and old rabbits"
Journ. of Pharm. and Exp. Therap. Juin 1971, n° 3, 177, p.621

50 - SHIBATA S. NORRIS JW. HODGE CP. PAPPINS HM.
"Effects of ischemia on water and electrolyte content of cerebral tissues"
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1971, 30, 123-125

51 - SIESJO BK. ZWETNOV NN.
"The effects of hypovolaemic hypotension on extra and intra cellular acid base parameters and energy metabolites in the rat brain"
Acta Physiol. Scand. 1970, 79, 114-124

52 - SIESJO BK. NILSSON L. ROKEACH M. ZWETNOW NN.
"Energy metabolism of the brain at reduced cerebral perfusion pressures and in arterial hypoxaemia"
Brain Hypoxia. Ed. by J.B. Brierly and B.S. Meldrum Spastics Intern. Medical Publ. LONDON 1971

53 - SMIRNOV A.A. CHETVERIKOV D.A.
"Studies of phospharus metabolism in the brain hypoxia by means of labeled phosphorus"
Dokl. An. USSR. (en russe) 1953, 90, p. 843

54 - SOTOS JF. REARICK PD. CAHILL FD.
"Effect of hypertonicity on the metabolism of brain in vitro"
Clin. Res. 1966, 14, p. 443

55 - SPECTOR RG.
"Water content of the brain in anoxic ischemia encephalopathy in adults rats"
Brit. J. Exp. Path. 1961, 42, 623-630

56 - SPECTOR RG.
"Selective changes in deshydrogenase cytochrome oxydase and monoamine oxydase activity in experimental anoxic ischemic brain damage.
Brit. J. Exp. Path. 1963, 44, 251-254

57 - SPECTOR RG.
"Cerebral succinic deshydrogenase, cytochrome oxidase and monoaminoxydase activity in experimental anoxic ischemic brain damage"
Brit. J. Exp. Path. 1963, 44, 251-254

58 - SPECTOR RG.
"Content of lactiv acid and adenosine mono di and tri-phosphate in anoxic ischemic rat brain"
J. Path. Bact. 1965, 90, 533-541

59 - SPOEREL W.E.
"The electroencephalogram as indicator of hypoxia"
Anesth. Analg. 1961, 40, p. 94

60 - STASNY FRANTISEK. ANTOSOVA EVA. KOSTIR JOSEP. JILEK LUBOR.
"Effects of stagnant hypoxia on ATP, Na^+, K^+, ATPase and electrolyse content in the developping rat brain"
Brain Res. 1971, 33 (2), 597-600

61 - STRECHENBERGER G. BOISMARE F. LAURESSERGUES H. HUGON N.
"Modifications pharmacologiques des effets de l'hypoxie sur un type d'activité exploratrice chez la sours".
Journ. Pharm. PARIS 1970, 1, 85-94

62 - STREICHENBERGER G. BOISMARE F. LAURESSERGUES H. LECHAT P.
"Modification par certains médicaments doués d'action vasculaire, des effets d'une anoxie ischémique encephalique chez le chat"
Thérapie 1970, 25, 1003-1016

63 - TERAUTA TETSUAKI. MEYER JOHN STIRLING. SAKAMOTO KEIZO. HASHI KASUO MARX PETER STERMAN MARINCHESON CORNELIA. SHINMARN SEIJI.
"Hemodynamic and metabolic concomitants of brain swelling and cerebral oedema due to experimental cerebral infarction"
J. Neurosurg. 1972, 36 (6), 728-744

64 - THEYE. RICHARD A.
"Effects of halothane anoxia and hemorrage upon canine whole body skeletal muscle and splanchnic excess lactate production"
Anesthesiology 1971, 35 (4) 394-400

65 - THURSTON JH. MC DOUGLAS DB.
"Effect of ischemia on metabolism of the brain of the newborn mouse"
Amer. J. Physiol. 1969, 216, 348-352

56 - TILLEMENT J.P. GUERNET M.
"Variation en fonction de l'âge des taux cérébraux d'histamine et de l'histidine chez le rat"
J. Pharm. Janvier 1971, 11 n° 1, 1-8

57 - TOMUS L. CALVSERIV I. IOANES S.
"Rôle de l'hypoxie ischemique cérébrale chronique du système nerveux central dans l'athérosclérose du lapin"
Athérosclérose 1970, 11, 207-222

58 - TRAVNICKOVA E.
"The influence of repeated blood loss on the developing organism in ontoge nesis of the brain"
Charles University PRAGUES 1968, 177-191

59 - TRAVNICKOVA E. JILEK J. TROJAN S.
"E.E.G changes by altitude hypoxia after reprated bloo loss in young rats"
Physiol. Bohemsoslov. 1967, 16, 153-159

70 - TRAVNIVKOVA E. MOUREK J. TRO-JAN S.
"The effects of reprated blood loss on resistance to nitrogen and stagnation anoxia during post natal developpment of the rat"
Physiol. Bohemoslov. 1962, 11, 231-235

71 - TRIPOD S. STUDER H. MEIER R.
"Essai de differenciation enxpérimentale d'une série d'inhibiteurs du système nerveux central"
Arch. Int. Pharmacodyn. 1957, 112-319

72 - VAN HARREVELD E. TACHIBANA S.
"Recovery of cerebral cortex from asphyxation"
Amer. J. Physiol. 1962, 202, 59-65

73 - VAN LIERE EJ. STICKNEY JC.
"Hypoxia"
The University of CHICAGO Press. CHICAGO and LONDON

74 - VERZAR F. VON UND FARNER
"Untersuchunger über die Wirkung von Pharmaka auf Tiere verschiedenen Alters"
Gerontologia 1960 1 (4), 143-161

74 - VILLARET M. CACHERA R.
s "Les répercussions vasculaires tardives de l'embolie carébrale en pathologie expérimentale"
Press. Med. 1939, 47, 267-269

75 - VOGT M.
"Concentration of sympation in different parts of central nervous system under normal conditions and after administration of drugs"
J. Physiol. 1954, 123, 451-481

76 - WEST J. CHARLES R. MATSEN F. FREDERICK A.
"Effect of experimental ischemia on electrolytes of cortical cerebro-spinal fluid and on brain water"
J. Neurosurg. 1972, 36 (6), 687-698

77 - WILLIAMS V. GROSMAN RG.
"Ultrastructure of cortical synapses after failure of presynaptic activity in ischemia"
Anat. Rec. 1970, 166, 131-142

78 - WISLOCKI G.B. CAMPBELL AC.
"The unusual mamor of vascularisation of the brain of the opossum"
Anat. Rec. 1937, 67, 177-183

79 - WRIGHT RL
"Experimental cerebral ischemia"
Angiology 1965, 16, 397-404

80 - WRIGHT RL. AMES A.
"Measurement of maximal permissible cerebral ischemia and a study of its pharmalogical prolongation"
J. Neurosurg. 1964, 2, 367-371

81 - WRIGHT RL. AMES A.
"Experimental cerebral ischemia"
Angiology 1965, 16, 397-404

82 - YAMAMOTO YL. HODGE CP. PHILIPPS KM. FEINDEL W.
"Microflow patterns after experimental occlusion of middle cerebral artery demonstrated by fluoresceine angiography and xenon 133 clearance"
Cerebral Blood Flow Inter. Symp. Mainz April 10-12 1969 (M. BROOK, C. Fie Schi, DH INGVAR, NA LASSEN) K SHURMANN Ed. BERLIN Springerverlag 1969, p. 23

83 - YASPS et SPECTOR R.G.
"Cerebral protein systhesis in anoxic ischemic brain injury in the rat"
J. Path. Bact. 1965, 90, 543-549

84 - YATSU MOSS S.A.
'Brain lipid changes following hypoxia"
Strocke 1971, 2, 587-593

185 - ZAKHROV SV.
"Concerning carbohydrate metabolism in some physiological and pathological events of organism"
Vop. Med. Khinii 1952, 4, p. 139

186 - ZWETNOV N.
"Experimental studies of the effect of changes in intracranial pressure on cerebral circulation and metabolism"
Proc. III European Cong. Neurosurg. MADRID April 1967

187 - ZWETNOV N. KJALLQUIST A. SIESJO B.K
"Elimination of autoregulation following a period of pronounced intracranial hypertension : is hypoxia involved ?"
Symp. on CSF-CBF LUND and COPENHAGEN may 1968
Scand. J. Clin. Lab. Invest 22 (suppl. 102) vif 1968